

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert SICARD

Né le 21 juin 1899 à St-Pierre de Lombers (Tarn)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

DE LA SALICYLORÉSISTANCE
DE CERTAINES
MANIFESTATIONS ARTICULAIRES
DE LA
MALADIE RHUMATISMALE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

220

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert SICARD

Né le 21 juin 1899 à St-Pierre de Lombers (Tarn)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

DE LA SALICYLORÉSISTANCE

DE CERTAINES

MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

DE LA

MALADIE RHUMATISMALE

Président : M. BEZANÇON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie mède-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGRÈZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique généra les	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BAITHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET . . . Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . } Pathologie médicale.
 CLERC . . . }
 DEBRÉ . . . Hygiène.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER . . . Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale.
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.
 LEVY-SOLAI. Obstétrique.
 LHERMITTE . . . Pathologie mentale.
 LIAN . . . Pathologie médicale.
 MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.
 MERCIER (Fernand). . . Pharmacologie.
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON . . . Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PHILIBERT . . . Bactériologie.
 QUENU . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 REFFERER . . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . .	} Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . .		MOCQUOT . .	} Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .		PROUST . .	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ	
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE, le Docteur RAYMOND SICARD

A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma profonde
affection.*

A MON ONCLE ET A MA TANTE

*Hommage d'affection et de reconnais-
sance.*

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur FERNAND BEZANÇON

Commandeur de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Médecin de l'Hôpital St-Antoine

*Qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Hommage de vive reconnais-
sance.*

A Monsieur le Docteur MATHIEU-PIERRE WEIL

Chevalier de la Légion d'Honneur
Médecin des Hôpitaux

*Qui a inspiré et guidé ce travail, en
témoignage de ma reconnaissance
et de mon fidèle attachement.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur PIERRE TEISSIER

Commandeur de la Légion d'Honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique des maladies infectieuses à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

*Pour la bienveillance qu'il a bien
voulu me témoigner, en gage de ma
profonde gratitude et de mon res-
pectueux attachement.*

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

Monsieur le Docteur ENRIQUEZ

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Officier de la Légion d'Honneur

Qui ne cessa de me donner des marques de son bienveillant intérêt, en témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

Monsieur le Professeur DEBOVE (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur ANDRÉ JOUSSET.

Monsieur le Docteur ARROU.

Externat

Monsieur le Docteur RICHE.

Monsieur le Professeur JEAN-LOUIS FAURE.

Monsieur le Docteur ENRIQUEZ (*in memoriam*).

Monsieur le Professeur PIERRE TEISSIER.

Monsieur le Docteur FAÛRE-BEAULIEU.

Monsieur le Docteur HEUYER.

Internat

Monsieur le Docteur CHEVRIER.

Monsieur le Docteur LORTAT-JACOB.

Monsieur le Docteur DEVRAIGNE.

Monsieur le Docteur PAGNIEZ.

A Monsieur le Professeur agrégé GUËNIOT, accou-
cheur des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs BOPPE, BOULIN, CARRIÉ, CA-
THALA, DE GENNES, Chirurgien et Médecins des
Hôpitaux.

A MM. les Docteurs GASTON DURAND, DALSACE,
ARBEIT, REILLY, CAMBESSÉDÈS, JOANNON,
FERNET, LEGRAIN, ROBERTI, SOLENTE, BRÉ-
GER, DI CHIARA, R. GARNIER, anciens Internes
des Hôpitaux.

A MES COLLÈGUES DANS LES HOPITAUX

INTRODUCTION

Le rhumatisme articulaire aigu, maladie de Bouillaud, se présente, à la suite des recherches récentes, sous un jour entièrement nouveau. A la conception de maladie aiguë, passagère, récidivante, à prédominance articulaire, s'est substituée celle de maladie chronique, à poussées successives, à prédominance cardiaque ; à la notion du rhumatisme articulaire aigu s'est substituée celle de la Maladie rhumatismale.

Les remarquables travaux de MM. F. Bezançon et Mathieu-Pierre Weil ont bien mis en évidence ce fait que l'atteinte du cœur, loin d'être une complication de la maladie, représentait au contraire sa manifestation essentielle, les phénomènes articulaires n'ayant la valeur que de manifestations fluxionnaires, contingentes même, dans certains cas.

Le salicylate de soude présente, vis-à-vis de ces manifestations articulaires, une action le plus souvent remarquable. Lorsque l'on considérerait comme l'essentiel de la maladie la poussée articulaire, on était tenté d'attribuer au médicament qui la jugulait avec une telle rapidité un pouvoir curateur absolu : d'où la notion de sa spécificité.

Mais la notion de la chronicité de la maladie rhumatismale, son évolution par poussées successives qui témoignent de la persistance, durant les phases intercalaires, d'une infection latente, conduit à se demander si vraiment la salicylothérapie représente bien une médication spécifique, si, loin d'être le médicament curateur, elle n'a pas simplement un effet sédatif vis-à-vis de la fluxion articulaire, si, au lieu d'être le médicament de fond de la maladie, elle n'est pas simplement l'agent curateur de certaines de ses manifestations si en un mot, son effet n'est pas plus de blanchir que de guérir.

Certes, le salicylate de soude est, à l'heure actuelle, le plus actif des médicaments de la crise rhumatismale. Aucun autre produit ne possède sur la poussée fluxionnaire aiguë l'action remarquable qui le caractérise. Convenablement administré lors de la crise aiguë, il entraîne une amélioration indiscutable et rapide. Dès le second jour, parfois même plus tôt, la douleur s'atténue de façon très appréciable, la température tombe, l'évolution des phénomènes semble arrêtée. En même temps s'observe une régression des phénomènes fluxionnaires : l'empâtement qui masquait les reliefs anatomiques fond ; la rougeur, la chaleur, l'épanchement synovial diminuent, et bientôt le malade devient capable de mobiliser sans douleurs ses articulations primitivement impossibles. Parallèlement s'améliorent les signes infectieux, la température s'abaisse par un lysis rapide, les sueurs se tarissent, l'hyperleucocytose revient rapidement à la normale, suivie de loin il est vrai par l'hyperfibrinose beaucoup plus tenace. En un ou deux jours l'arrêt des

phénomènes aigus est obtenu ; en peu de jours la fluxion articulaire est généralement terminée.

Est-ce à dire que la guérison a été obtenue ? Certes non, puisque, à intervalles variables, se répèteront les crises qui témoignent de la persistance de la maladie.

Or, cette crise elle-même, quand sa symptomatologie est complète, se traduit par deux ordres de phénomènes : des phénomènes cardiaques et des phénomènes articulaires, auxquels se surajoute un syndrome infectieux.

L'action du salicylate sur les déterminations cardiaques est très discutée et les opinions les plus diverses sont soutenues : les uns croient à son heureuse influence sur la cardite rhumatismale, les autres lui déniaient toute activité, certains mêmes, opin'ont incontestablement excessive, et qui d'ailleurs n'a rencontré aucun echo dans notre pays allant jusqu'à lui attribuer plus d'inconvénients que d'avantages.

Sans vouloir prendre parti dans ces discussions, disons que notre impression est que le salicylate de soude est susceptible, dans quelques cas, d'agir favorablement sur certaines lésions cardiaques, à la condition qu'il intervienne à leur extrême début, à un moment peut être où il n'y a encore qu'inflammation. Plus tard, lorsque la lésion est organisée, ses effets bienfaisants sont beaucoup plus discutables et problématiques.

Mais cette question, malgré le gros intérêt qu'elle présente, nous la laisserons de côté. Nous n'aurons pas en vue, dans notre thèse, l'étude de la valeur thérapeutique du médicament au point de vue cardiaque. Nous

voulons étudier par contre, l'action de la salicylothérapie sur la deuxième des grandes manifestations de la maladie rhumatismale, la fluxion articulaire, et la température qui va le plus souvent de pair avec elle.

Or un certain nombre d'observations nous incitent à penser que vis-à-vis des accidents articulaires même la salicylothérapie n'a pas toujours l'action remarquable qu'on se plaît à lui décrire.

La thèse que nous allons défendre est l'expression d'opinions que nous avons entendu formuler par M. le Pr F. Bezançon et par son collaborateur M. Mathieu-Pierre Weil. Nous prions M. le Pr Bezançon, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, de vouloir bien trouver ici l'expression de nos sentiments reconnaissants. Nous tenons à dire à M. Mathieu-Pierre Weil, qui nous a guidé au cours de ce travail, notre vive reconnaissance et notre respectueux attachement.

CHAPITRE PREMIER

LES RÈGLES D'ADMINISTRATION DE LA MÉDICATION SALICYLÉE

Avant de faire la critique d'une méthode, il convient d'en connaître parfaitement les conditions d'application. Si toute thérapeutique doit, pour réaliser son efficacité maxima, être appliquée d'après certaines lois, combien cette obligation est-elle plus impérieuse lorsqu'il s'agit d'un médicament comme le salicylate de soude dont les effets dépendent en grande partie du mode d'administration.

Nous proposant, dans ce travail, de montrer quelques défaillances de la médication salicylée, nous avons cru nécessaire de déterminer tout d'abord les règles de son emploi. Ce n'est qu'après les avoir rigoureusement observées que nous serons en droit de parler d'insuccès.

Nous n'avons pas l'intention d'étudier ici, dans son ensemble, la médication salicylée, ni son histoire, qu'a inauguré la découverte, en 1874, par MACLAGAN de la

salicine dans l'écorce de saule, ni l'action de l'acide salicylique, recommandé vers la même date par RIESS et STRICKER, mais bientôt abandonné par suite de ses inconvénients pour le tube digestif, ni celle du salicylate de soude que la célèbre communication de Germain Sée à l'Académie de Médecine, le 26 juin 1877, mit à la première place parmi les médicaments antirhumatismaux, valeur que lui ont reconnue par la suite HATZFELD, BOESEKER, et WATERMAN, BERING, SAMTER, KOLESNIKOFF, CHRISTIAN et d'autres. Nous nous bornons à préciser le mode actuellement admis comme le meilleur dans son emploi.

Nombreuses sont les voies d'administration du salicylate de soude : buccale, cutanée, rectale, intraveineuse. En fait, il en est deux dont l'importance prime : la voie buccale et la voie intraveineuse.

La plus anciennement connue, la voie buccale reste la plus communément employée. Elle constitue la voie d'administration essentielle du salicylate de soude, les autres modes n'ayant pour but que de la renforcer.

Nous avons insisté sur la nécessité, pour retirer de la médication le maximum d'effets, de se plier à certaines règles qui ont sur les résultats une influence considérable. Aussi importante, sinon plus, que son administration est la façon d'administrer le salicylate. Il convient avant tout d'en donner assez, souvent, longtemps. Une bonne médication salicylée nécessite :

1° Le fractionnement des doses. La quantité totale sera répartie également dans les 24 heures par doses de 1 gramme, même la nuit car « si le malade dort,

le rhumatisme veille ». Depuis longtemps est abandonnée la pratique de MENDEL consistant à donner d'un seul coup et pendant peu de jours 3 ou 4 grammes de salicylate, méthode détestable parce que, dose insuffisante, non fractionnée, insuffisamment prolongée ;

2° L'institution d'emblée et le plus précocement possible de la dose maxima utile ;

3° L'adjonction d'une quantité double de bicarbonate de soude ;

4° L'absorption du salicylate dilué dans une certaine quantité de liquide, de préférence diurétique plutôt que dans un excipient sucré et surtout alcoolisé.

5° La prolongation de la cure longtemps après la fin des accidents aigus ;

6° L'administration de doses suffisantes. C'est ici le point épineux, car les opinions sont profondément différentes. Nous estimons personnellement que la dose utile dans les formes moyennes est de 8 à 10 grammes environ. C'est l'opinion qu'adoptent MM. F. BEZANÇON et M. M. P. WEIL qui d'ailleurs, dans les formes graves, arrivent quelquefois jusqu'à 12 et même parfois 16 grammes au maximum. Nous pensons que si, avec 10 grammes de salicylate correctement administré, dans les cas moyens, le résultat cherché n'est pas obtenu, il est peu probable que des quantités plus élevées se montrent plus efficaces.

Certes, à ce point de vue, les opinions des auteurs diffèrent. SÉE conseillait 10 grammes quotidiens. Les auteurs modernes tendent dans l'ensemble à augmenter les doses, dans l'espoir d'augmenter parallèlement

l'action. DUBA administre à l'homme adulte de 30 ans, de 12 à 16 et 18 grammes, se contentant de doses un peu moindres pour la femme dont il note la susceptibilité au salicylate. RIEUX et ZOELLER préconisent 10-12 gr. comme traitement d'attaque et augmentent de 2 gr. par jour jusqu'à concurrence de 20-24 gr. KEERSMAEKERS se basant sur une expérience de 300 cas commence par 10 gr. pour monter progressivement jusqu'à 18,22 et même 30 gr.

DANIELOPOLU, l'un des plus représentatifs parmi les partisans des hautes doses, ordonne 8 gr. en prises espacées, données toutes les 2 heures le jour, toutes les 4 heures la nuit pour s'élever rapidement jusqu'à 15-18-24 et même 30 gr. dans les cas graves. Mêmes doses élevées pour LEES qui donne 500 à 600 grains soit 30 à 40 gr., pour MACKENZIE, de 20 à 26 gr., pour KRAUZE qui conseille 0,50 à 1 gr. par heure, jour et nuit.

Chez l'enfant, DANIELOPOLU arrive à 10-15 gr., MACKENZIE administre une dose presque égale à celle de l'adulte, LESNÉ s'en tient à 0,50 environ par année d'âge.

Si l'administration buccale reste la méthode essentielle de la salicylothérapie, il sera quelquefois utile de lui associer l'administration intraveineuse qui paraît, en certains cas, douée de quelques avantages. Ceux-ci tiennent peut-être plus aux perturbations humorales que provoque le mode d'introduction qu'au salicylate lui-même.

La solution à employer sera parfaitement pure, sans acide libre, phénol ou trace de fer. Mieux vaudra user

de salicylate recristallisé. Elle devra être limpide, incolore, neutre au tournesol, conservée à l'abri de la lumière en verre neutre non coloré.

Nous donnons personnellement la préférence à la solution glucosée et salicylée à 10 % préconisée par BÉNARD, MARCHAL et BUREAU. Nous l'avons souvent utilisée dans le service de notre maître M. le Dr PAGNIEZ et n'avons jamais observé, à la suite de l'injection, de malaise sérieux ni d'oblitération veineuse rapide.

La dose à injecter va de 1 à 3 ou 4 gr. environ. Il y aura intérêt à l'administrer en deux fois dans la journée.

D'autres solutions et d'autres doses ont été indiquées. MENDEL, le promoteur de la méthode, recommandait en 1904 la dose quotidienne de 0 gr. 30 ou 0 gr. 40 en solution à 17 pour cent. Après SCHEEL, ORÉ, DENEFFE, VAN WETTER, ADNOT, LUTEMBACHER préconise hautement la méthode et rapporte en 1921 à la Société de Biologie des résultats favorables par l'injection quotidienne de 3 à 6 grammes en solution au trentième. Vers la même époque, GILBERT, BÉNARD et COURRY obtiennent des succès avec 0,25 à 2 grammes de salicylate en solution à 25 %. LESNÉ emploie 0 gr. 25 par année d'âge en solution à 50 %, la dose étant injectée biquotidiennement. GRANDJEAN use de la même technique. En 1925, MM. CARNOT et BLAMOUTIER préfèrent une solution faible à 5 ou 4 % qui aurait pour propriété de ne donner ni choc, ni induration veineuse. A l'étranger, dès 1913, PATTERSON employait ce mode d'administration et se servait d'une solution faible, CONNER, en 1915, injectait toutes les 8 heures, 5 à 10 cc. d'une solution à 20 %.

L'usage de la voie intraveineuse ne va pas sans quelques inconvénients. D'abord, tout traitement prolongé est difficile par ce moyen et l'oblitération veineuse n'est quoi qu'on en ait dit, pas rare avec les solutions fortes. Le lavage consécutif au sérum proposé par LUTEMBACHER ne paraît pas capable de l'empêcher. Ne sait-on pas que le salicylate en solution à 25 à 40 % est la base des injections sclérosantes de SICARD pour l'oblitération des varices? D'autre part, si l'on s'adresse, pour l'éviter, à des solutions faibles, à 2 %, comme celle de WEILL HALLÉ et CHABANIER, l'on doit en arriver à injecter des quantités considérables de liquide.

De plus, certains, avec PICHON, estiment que la méthode n'est pas exempte de dangers et qu'elle peut donner lieu à des chocs présentant un certain degré de gravité dans le rhumatisme cardiaque évolutif en particulier : « l'injection intraveineuse, écrit-il, est toujours une intervention importante qui ne sera utilisée qu'à bon escient ».

En compensation, la voie intraveineuse comporte des avantages. Plus efficace parfois, d'action plus rapide, elle peut également être utile comme voie de suppléance dans les cas où il existe une certaine intolérance du tube digestif.

Nous ne pensons pas qu'il soit indispensable de l'utiliser systématiquement, même dans les formes légères du rhumatisme articulaire aigu, comme le fait M. LUTEMBACHER qui va jusqu'à continuer les injections à raison de 2 grammes quotidiens pendant 10 jours par mois durant 18 mois. Nous suivrons plus volontiers l'opinion de MM. CARNOT et BLAMOUTIER pour lesquels elle

sera réservée au traitement d'assaut et « laissera place à un traitement d'entretien par voie digestive » ou celle de MM. GILBERT, BENARD et CORY, LESNÉ pour lesquels elle n'est qu'une méthode d'exception à appliquer au cas d'intolérance, aux formes graves ou résistantes. « Il y a, dit Lutembacher, un certain intérêt à introduire dans le sang cette médication spécifique. L'action du salicylate est certainement plus directe et plus efficace sur les complications endocardiques ». Peut-être, mais on peut se demander aussi si l'efficacité de la voie intraveineuse ne tient pas autant à l'action de choc que provoque l'injection qu'à la pénétration brutale de doses élevées de salicylate dans le milieu intérieur.

Nous avons indiqué les doses de 1 à 3 ou 4 grammes. Nous considérons, en effet, au point de vue correspondance entre les doses ingérées et injectées qu'une dose intraveineuse paraît avoir une action environ trois fois supérieure à la même dose *per os*, pour autant que l'on puisse comparer deux méthodes de mécanisme sans doute différent. Exagérée nous paraît la valeur attribuée à la voie intraveineuse par CARNOT et BLAMOUTIER qui conseillent les quantités de 0,20 ou 0,40 comme équivalentes à des doses dix fois plus fortes données par la bouche. Un peu méconnue, au contraire, semble-t-elle être par LESNÉ qui administre par année d'âge chez l'enfant 0,50 par voie buccale ou 0,25 par voie intraveineuse.

Nous n'aurions garde d'oublier deux voies de suppléance qui ne sont pas sans intérêt ; la voie rectale et la voie transcutanée. La première sera utile en cas d'in-

tolérance du tube digestif et permettra la continuation de la thérapeutique. Incertaine pour quelques auteurs, elle nous paraît, avec LESNÉ, efficace à des doses identiques aux doses de la voie buccale. L'absorption paraît aussi rapide, comme l'ont vu APERT et ODINET dans un cas d'intoxication accidentelle par 15 grammes de salicylate en lavement, survenue chez un enfant de 4 ans. Utile aussi est la voie transcutanée, les enveloppements salicylés semblant capables de faire pénétrer dans l'organisme une petite quantité de médicament.

Les règles d'administration du salicylate de soude que nous avons inscrites en tête de ce chapitre ne sont pas édictées au hasard. Elles sont basées sur l'étude du cycle parcouru dans l'organisme par le salicylate de soude.

Administré par voie buccale, ce médicament, comme l'ont montré SCOTT, THOBURN et HANZLIK, est absorbé à peu près complètement sans dissociation préalable.

Entré dès lors dans le milieu intérieur, comment va-t-il se comporter ? Les travaux récents ont éclairé d'un jour nouveau le métabolisme du salicylate.

Le salicylate absorbé par le tube digestif paraît se décomposer en ses éléments. Les ions salicyles, particules actives du médicament, se mettent en liberté. Liberté très brève d'ailleurs, car la plus grande partie d'entr'eux se fixent aussitôt sur les substances protéiques du sang ou des humeurs, se lient intimement, adhèrent aux colloïdes qui les constituent, au point qu'ils sont masqués et ne donnent plus les réactions chimiques caractéristiques. Il se produit, comme y ont insisté CHABANIER,

LEBERT et LOBO ONELL, un important phénomène d'absorption.

« Si on défèque, disent ces auteurs, un sérum auquel on a ajouté une quantité connue de salicylate avec un déféquant qui ne précipite pas chimiquement l'acide salicylique, on constate qu'il ne passe dans le filtrat qu'une faible proportion de l'acide salicylique ajouté ».

La plus grande partie des ions salicyles est absorbée. Dans une autre série d'expériences, les mêmes auteurs prenant pour point de départ l'identité des constantes de sécrétion de l'urée et de l'acide salicylique, font ingérer du salicylate et calculent en fonction de la constante uréosécrétoire la salicylémie qui doit exister. Tandis que si tout le salicyle du sérum était libre, on devrait trouver par dosage et par calcul le même chiffre, on constate en réalité de grosses différences entre les deux, la salicylémie par dosage étant 7 ou 8 fois supérieure à l'autre. Ils en concluent que la proportion d'ion salicylique libre du sérum qui commande la sécrétion de ce corps ne représente qu'une faible partie de sa teneur réelle.

L'absorption du médicament est particulièrement rapide. Pour NOEL FIESSINGER et DEBRAY utilisant pour leurs mesures la technique de HERISSEY, l'on retrouverait après l'ingestion de 1 gramme de salicylate, 4 à 5 centigrammes de ce corps par litre de sérum au bout de dix minutes ; 5 à 6 centigrammes au bout de 30 minutes. Le maximum serait atteint entre 1 heure et 4 heures et demie, moment où la concentration sanguine

dépasse 10 centigrammes. Puis s'amorcerait la baisse avec 6 centigrammes vers la 5^e heure, 4 vers la 12^e heure, 1 vers la 18^e heure. La salicylémie se prolongerait dans tous les cas plus de 12 heures.

La répartition du salicyle dans l'organisme a été l'objet de nombreuses études. Il est certain que les articulations exercent sur le salicylate une attraction toute spéciale. BONNI et JACOBY ont montré que muscles et articulations renaient plus de produit que n'importe quelle autre région du corps. FILIPPI et NESTI ont insisté sur la rapidité de son apparition dans le liquide synovial. MM. GARNOT et COQUOIN ont vu au cours de leurs expériences que les régions les plus riches en produit étaient les tendons et les aponévroses, les valvules du cœur, l'œil, le rein. Un peu moins riche serait le sérum sanguin dont la concentration serait pour HANZLIK égale à celle des tissus articulaires.

Si c'est à la présence du salicylate dans le sang et les tissus qu'est due l'action bienfaisante du médicament, c'est d'elle aussi que relèvent les inconvénients de la salicylothérapie au premier rang desquels il faut citer les phénomènes d'intolérance. Laissant de côté les troubles dûs à l'action directe du remède sur les muqueuses digestives, il en est d'autres qui sont d'observation courante et seraient d'après DUBA plus marqués chez la femme : bourdonnements d'oreille, inappétence, parfois vomissements. A un degré de plus, il s'agit de troubles véritablement toxiques : amblyopie, surdité, dyspnée, coma, défaillance cardiaque.

Ces troubles apparaîtraient, pour HANZLIK, lorsque la

concentration du salicyle atteint 2 % dans les liquides articulaires et dans le sang où d'après FRIDERICHSEN, employant la méthode d'IVAR BANG, il se répartirait dans la proportion de 2 dans le plasma pour 1 dans le sang.

On a beaucoup discuté l'action nocive du salicylate sur le cœur. Si MERKLEN, HUTCHINSON, GUTHRIE, A. DAVIES ont déconseillé son emploi parce qu'ils le tenaient pour inactif, d'autres ont suivi la même pratique parce qu'ils le tenaient pour nocif. PICHON dans sa remarquable thèse nie les méfaits possibles du salicylate sur le cœur et rapporte toute une série d'expériences de FRIDERICHSEN à ce sujet.

Pour cet auteur, la concentration sanguine maxima que l'on puisse obtenir est de 2 p. 10.000 et il a constaté que l'abaissement de la tension et l'arrêt du cœur ne peuvent survenir qu'avec des taux de beaucoup supérieurs. PICHON montre que chez le chien, il faut 0,50 de salicylate intraveineux par kilo pour modifier l'électrocardiogramme, ce qui correspond à 30 ou 40 grammes chez l'homme.

C'est, avons-nous dit, de la concentration du salicyle dans l'organisme que relèvent les troubles consécutifs à la salicylothérapie. Nous ne nous attarderons donc guère à étudier l'ancienne théorie qui les attribuait à l'acidose. Pour HANOT, DANIELOPOLU, le rhumatisme donnerait lieu par lui-même à une intoxication acide dont la dyspnée serait, d'après DELORE, particulièrement justiciable.

LEES lui attribuait une dilatation aiguë du ventricule

gauche qui serait précocement perceptible par la percussion. Il se basait pour l'expliquer sur les phénomènes identiques obtenus par GASKELL sur le cœur de grenouille avec l'acide lactique. WALKER et RYFFEL ont voulu démontrer que la toxine rhumatismale était formée en partie d'acide lactique. A cette acidose rhumatismale se joindrait pour LANGMEAD, une acidose due à la salicylothérapie.

Le corollaire de cette conception était la nécessité d'administrer du bicarbonate de soude. C'est d'ailleurs là une pratique ancienne. GARROD, JACCOUD, CHABCOT, VULPIAN la conseillaient. FURNIVAL, CHAMBERS, l'employaient dans l'espoir de diminuer les complications cardiaques, SENATOR pensait ainsi amoindrir la tendance du sang à coaguler sa fibrine sur l'endocarde.

Or, les travaux récents viennent contredire cette notion d'acidose. Chez les rhumatisants non traités par le salicylate, M. F. BEZANÇON, M. P. WEILL et GUILLAUMIN n'ont pu déceler le moindre trouble du milieu humoral soit par le pH et la réserve alcaline du sang, soit par la mesure du pH et de l'acidité ionique des urines. Normal aussi serait le pH dosé dans le liquide articulaire par BOOTS et CULLEN.

Pas plus que l'acidose rhumatismale, ne serait à retenir l'acidose salicylique. Pour SCOTT, THOBURN et HANZLIK, l'alcalinité du sang ne serait pas sensiblement modifiée par le salicylate, même à hautes doses.

Cette notion n'est peut-être pas entièrement démontrée. Quoi qu'il en soit, il faut donner du bicarbonate de soude. L'expérience montre qu'il amène des résultats

satisfaisants, soit qu'il alcalinise un milieu qui tend à s'acidifier, soit, comme certains l'ont soutenu, qu'il active l'élimination et maintienne ainsi le taux de salicylate au-dessous de la concentration qui correspond à l'apparition des troubles toxiques. Il convient d'ailleurs de ne pas exagérer la dose puisque les sels de soude seraient capables, pour MM. VAQUEZ, F. BEZANÇON et M. P. WEILL, d'amener une arythmie extrasystolique, opinion contestée par GIROUX et KERVAREC.

L'étude de l'élimination est d'un intérêt capital. C'est elle qui, en fait, règle la dose à employer, la nécessité du fractionnement de cette dose, de façon telle que l'organisme reste constamment sous l'action d'une quantité suffisante de médicament. La salicylémie est fonction de la rapidité de l'absorption, sans doute, mais plus encore peut-être de la rapidité de l'élimination.

L'élimination d'une dose de 5 grammes prise par voie buccale est, selon EHRMANN, terminée en 36 à 60 heures. Pour LEWIN, la durée de présence du salicylate dans le sang se réduirait à 32 heures. D'après SCHLESSER, l'élimination de 1 gramme durerait 12 à 21 heures ; avec 5 grammes elle se prolongerait 36 à 48 heures.

Par voie intraveineuse, le salicylate paraît soumis à une élimination légèrement plus rapide. Pour GILBERT, BÉNARD et COURY, une élimination appréciable commence dès la première demi-heure qui suit l'injection, atteint son maximum entre la 1^{re} et la 2^e heure, se maintient en plateau jusqu'à la 5^e ou 6^e heure et décroît pour se terminer vers la 11^e ou 13^e heure. D'après

SCHLESSER, 1 gramme en injection intraveineuse s'élimine en 13 heures. Avec 2 grammes, la durée serait de 18 à 23 heures.

Mais plus que la durée de l'élimination, ce qui intéresse le clinicien, c'est, comme le fait remarquer SCHLESSER, la période pendant laquelle se poursuit l'élimination de doses utiles correspondant à une salicylémie suffisante. D'après ses recherches, une injection de 1 gramme de salicylate donne chez l'adulte pendant 7 heures une élimination horaire de 6 à 8 centigrammes et pendant les 3 heures suivantes de 5 à 2 centigrammes. Il estime que les éliminations moyennes de 10 à 6 centigrammes représentent une assez forte imprégnation de l'organisme.

Certaines circonstances pourraient influencer sur la rapidité de l'élimination. De fortes doses de bicarbonate seraient, pour EHRMANN et certains auteurs, susceptibles de l'accélérer. Un même effet serait produit par l'ingestion de grandes quantités de liquide ou par l'état alcalin des urines.

L'on ne retrouve d'ailleurs dans les urines sous forme de salicylate, d'après HOLMES, ou d'autres composés, que 63 à 80 pour cent du médicament, ou même beaucoup moins. SCHLESSER, pour l'expliquer, invoque une activité plus grande de voies d'élimination vicariantes telles que fèces, sueur, salive. CHABANIER invoque l'adsorption et la fixation sur les tissus, HANZLIK et WETZEL une destruction chimique.

Un rôle destructeur important a été attribué au foie par DIXON, ROCH et SCHIFF. Il serait un régulateur de

l'élimination et, détruisant une partie du salicylate, ne permettrait sa sortie par le rein qu'au dessous d'un certain seuil, seuil hépatique, fixé par eux à 38 milligrammes. HERISSEY, FIESSINGER et DEBRAY de même qu'HANLIK lui déniaient tout rôle dans le métabolisme du salicylate ; ils n'admettent pas qu'un foie normal soit capable de retenir ou de fixer 4 centigrammes comme l'avaient soutenu ROCH et SCHIFF. Le foie normal ne retiendrait rien et la présence du salicylate pourrait être notée dans l'urine après ingestion de 2 milligrammes.

Ce qui commande l'excrétion du salicyle par le rein, c'est, comme l'a montré CHABANIER, d'une part le degré de son adsorption par le plasma, plus élevé chez les rhumatisants que chez les sujets sains, d'autre part la valeur sécrétoire des reins.

L'intégrité de la perméabilité rénale devra être suspectée après 30 ans. De la méconnaissance de ce principe pourraient résulter des troubles graves d'intoxication par accumulation du médicament. Sans doute HANZLIK et WETZEL croient que dans les cas de déficience rénale, l'accumulation est combattue dans une certaine mesure par une destruction chimique plus considérable, mais mieux vaut n'y pas compter. La présence d'albuminurie devra rendre circonspect au point de vue thérapeutique, d'autant que le salicylate a été accusé de créer des néphrites. Ce fait est nié par GIFFORD et par beaucoup d'auteurs et il semble prouvé, par contre, que certaines néphrites, d'essence rhumatismale, ont bénéficié de la salicylothérapie.

Si des doses importantes de médicament sont dangereuses dans les cas où la perméabilité rénale est diminuée, elles sont de plus inutiles. LUTEMBACHER, SCHLESER, ont insisté à raison sur ce fait qu'un rhumatisant dont l'élimination est réduite sera suffisamment imprégné de salicylate avec 1 à 3 grammes, car, comme l'a dit CHABANIER, « ce qui agit, ce n'est pas ce que l'on introduit, mais ce qui reste dans l'organisme en un temps donné. »

Cette brève étude du cycle parcouru dans l'organisme par le salicylate de soude explique bien les règles qui président à son administration. Elles tendent presque toutes à maintenir constamment l'organisme sous l'influence d'une dose utile du produit. Presque toutes sont centrées sur la notion de son élimination rapide, qui est le phénomène essentiel.

CHAPITRE II

DE L'INCONSTANCE, DANS CERTAINS CAS DE LA MÉDICATION SALICYLÉE VIS-A- VIS DES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES ET FÉBRILES DE LA MALADIE RHUMATISMALE

Les idées régnantes concernant l'action du salicylate de soude tendent à faire penser qu'appliqué avec rigueur, suivant les règles que nous avons tracées dans le chapitre précédent, il aboutit de façon constante à des résultats satisfaisants. Certes, dans la majorité des cas, les douleurs, les phénomènes fluxionnaires, la température cèdent avec une rapidité parfois extrême et la guérison locale est obtenue dans un délai des plus restreints. Ces effets sont habituellement tels que l'on a qualifié la salicylothérapie de médication spécifique.

Mais si, dans l'ensemble, les poussées aiguës de la maladie rhumatismale retirent grand bénéfice de son emploi, il est cependant des cas où elle reste en défaut et où son activité devient problématique.

Par ces mots nous n'entendons pas signaler tels effets insuffisants du salicylate de soude sur les manifestations cardiaques de la maladie. C'est une question que nous laisserons de côté. Si certains croient à la valeur du médicament dans ces cas, d'autres le considèrent comme inopérant : l'accord n'est pas fait. Aussi aurons-nous en vue uniquement la fluxion articulaire et la fièvre qui l'accompagne, signes dont les modifications sont faciles à apprécier par la clinique.

Même à se borner à ce point de vue, il faut bien reconnaître que le salicylate de soude fait parfois preuve d'insuffisance. Même les fluxions articulaires dont il est le plus souvent le remède de choix, paraissent dans certaines circonstances n'offrir aucune prise à son action. Il semble que, malgré le traitement, elles poursuivent leur marche spontanée sans être nullement influencées par la thérapeutique en cours.

Ces cas ne sont pas tellement rares. Dans un laps de temps restreint il nous a été possible de recueillir quelques observations personnelles que nous allons présenter, dans lesquelles les règles de l'administration correcte du salicylate ont été rigoureusement suivies. Nous avons retrouvé dans la littérature médicale de nombreux exemples de faits comparables. Nous en avons cité quelques-uns pour éviter le reproche de ne tabler que sur des cas d'exception ou sur des observations entachées d'erreur.

OBSERVATIONS

Obs. I. — (*Personnelle*). Ben... Roger, âgé de 16 ans, entre le 12 septembre 1928, à l'hôpital St-Antoine pour rhumatisme polyarticulaire aigu.

Première crise. Aucune maladie dans ses antécédents.

Le début a été marqué par une angine et remonte à deux jours. Les genoux, les chevilles, les coudes, les épaules ont été atteints presque en même temps, mais la douleur et l'impotence sont particulièrement marquées aux épaules. Les coudes et le genou droit sont sensiblement augmentés de volume, chauds et douloureux. Il existe une certaine quantité d'épanchement dans les deux genoux, surtout à droite.

La température est à 40°6, le pouls à 116. L'examen du cœur et des poumons ne montre aucun signe particulier. Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

L'on donne 7 gr. de salicylate de soude.

Le lendemain la température s'est élevée à 41°5, le pouls à 126. L'état est stationnaire. On continue les 7 grammes de salicylate de soude et l'on ajoute 0 gr. 50 de salicylate intraveineux.

La même thérapeutique est continuée les 14, 15 et 16 septembre. Les articulations se sont progressivement dégagées en même temps que la température s'abaissait par échelons successifs pour atteindre 37°6 le 16 septembre.

L'état général est satisfaisant. Cependant, l'on continue les 7 gr. de salicylate par la bouche et 0 gr. 50 intraveineux jusqu'au 22 septembre.

Le 22 septembre le malade paraissant rétabli l'on abaisse le salicylate à 3 gr. et l'on supprime l'injection intraveineuse.

Le 2 octobre arrêt du salicylate de soude sur les protestations du malade. Il n'accuse plus d'ailleurs aucune douleur. Le cœur est normal. Normale aussi la température. Les uri-

nes qui contiennent du salicylate ont atteint 4 litres le 30 septembre et restent aux environs de 3 litres par jour.

Le 4 octobre, après deux jours seulement d'arrêt de la médication, réascension brusque de la température à 40°, en même temps que les genoux, les poignets et les épaules redeviennent douloureux et œdématiés. L'on reprend 8 gr. de salicylate *per os*, 0 gr. 50 intraveineux et l'on ajoute 0 gr. 40 de corps thyroïde. A la suite de ce traitement, se produit une amélioration légère des douleurs articulaires, la température s'abaisse légèrement, mais oscille. Le cœur reste normal.

Le 8 octobre la fièvre remonte brusquement de 37°8 à 39°2, malgré le traitement. La dose de salicylate est alors augmentée et portée à 10 gr. *per os* et 1 gr. intraveineux.

Le 10 et le 11 octobre, état articulaire stationnaire. La température s'abaisse. Mais le 11 apparaissent des signes d'atteinte cardiaque. Les bruits deviennent sourds et l'on perçoit un frottement péricardique. De plus, il existe une tachycardie marquée : pouls à 140, mou mais régulier. On ajoute au traitement salicylé et thyroïdien dix gouttes de digitaline pendant 5 jours.

Le 15 octobre, la température étant revenue à 38°2 et tendant à monter l'on pousse le salicylate jusqu'à 16 gr. par la bouche et 1 gr. intraveineux.

Le 20 octobre les fluxions articulaires ayant à peu près disparu et les signes cardiaques ne paraissant pas s'aggraver l'on ramène le salicylate à 10 gr. par la bouche et 1 gr. intraveineux et l'on supprime le corps thyroïde. Cependant, la température reste oscillante aux environs de 38°.

Le 22 octobre le malade manifeste quelques signes d'intolérance au salicylate. L'on donne cependant 6 gr. par voie rectale et 1 gr. intraveineux, traitement qui sera continué jusqu'au 6 novembre. Depuis le 25 octobre jusqu'à cette date, le malade n'accuse plus de douleurs. Sa température

est normale. Au cœur les bruits restent un peu sourds, mais l'on ne retrouve plus ni frottement ni tachycardie.

Brusquement, le 6 novembre, bien que l'on ait continué 6 gr. de salicylate rectal et 1 gr. intraveineux, se produit une nouvelle poussée articulaire intéressant les poignets et surtout les épaules. Aucun signe nouveau au point de vue cardiaque. Les urines qui, depuis le 22 octobre, se tenaient à 4 litres, tombent à 2 litres, claires, sans albumine. On prescrit 10 gr. de salicylate par voie buccale, 1 gr. par voie intraveineuse et 0,05 de corps thyroïde.

Le 11 novembre, la poussée articulaire paraît terminée et le salicylate est ramené à 5 gr. Pas de fièvre. Les bruits du cœur sont redevenus nets. Le deuxième bruit est clair. A la pointe on perçoit un léger souffle systolique. Le rythme est normal.

Du 17 au 24 novembre, le malade ne se plaignant plus d'aucun trouble et paraissant en voie de guérison, l'on s'en tient à 1 gr. de salicylate.

Du 24 au 29 novembre, le malade signale quelques arthralgies. L'on administre 4 gr. de salicylate.

Le 29 novembre, nouvelle poussée articulaire frappant les épaules, les coudes et les poignets surtout à droite. Il n'existe pas de signe de participation cardiaque. Elle cède en 4 jours à 8 gr. de salicylate, en même temps que la courbe des urines s'élève à 4 litres.

Du 4 décembre au 11 décembre; l'état est satisfaisant et l'on se contente d'un gramme de salicylate.

Le 11 décembre apparaissent de nouveau quelques douleurs qui cèdent vite à 4 gr. de salicylate et 0,05 de corps thyroïde, continués jusqu'au 16 décembre.

Du 16 au 29 décembre, 2 gr. de salicylate. L'état est satisfaisant mais le malade reste très pâle.

Le 29 décembre nouvelle poussée fluxionnaire aux épaules et au coude gauche. La température remonte progressive-

ment à 39°. La crise se termine au bout de 6 jours, avec 8 gr. de salicylate quotidien.

Le 4 janvier, bon état. Il n'existe ni douleur ni température. Les articulations sont de volume normal, souples, non douloureuses. Le cœur régulier bat à 80. Les bruits sont nets. L'on note toujours un souffle systolique à la pointe.

Il convient de remarquer qu'à part la poussée initiale de cardite rhumatisme, le malade n'a plus semblé faire de poussée cardiaque. Il s'est agi constamment de reprises articulaires ou fébriles.

L'on n'a pu continuer à suivre le malade après le 4 janvier.

En résumé, chez un jeune homme âgé de 16 ans, à sa première crise de rhumatisme articulaire aigu, le salicylate a paru tout d'abord produire ses effets habituels : les phénomènes fluxionnaires ont disparu et la température est redevenue sensiblement normale en quatre jours, grâce à 7 gr. de salicylate par la bouche et 1 gr. intraveineux. L'on continue cependant un traitement identique pendant 6 jours, puis l'on s'en tient pendant 10 jours à 3 gr. de salicylate de soude.

Après deux jours d'interruption du salicylate se produit une nouvelle poussée articulaire, tandis que la température remonte à 40°. Celle-ci cède beaucoup moins facilement au salicylate. Malgré des doses augmentées progressivement depuis 8 gr. *per os* et 0,50 intraveineux, jusqu'aux quantités considérables de 16 gr. *per os* et 1 gr. intraveineux, 16 jours après leur réapparition les fluxions articulaires ne sont pas entièrement terminées, la fièvre persiste et une lésion cardiaque s'est constituée.

Après une dizaine de jours pendant lesquels l'état était satisfaisant et malgré la continuation de 6 gr. de salicylate par voie rectale et 1 gr. intraveineux, reparait une nouvelle poussée fluxionnaire. Elle cède en 5 jours à 10 gr. par la bouche et 1 gr. intraveineux.

L'on abaisse alors le salicylate à 5 gr. pendant une semaine, à 1 gr. pendant la semaine suivante. Le malade signalant alors quelques arthralgies, l'on remonte à 4 gr. et cependant, au bout de 5 jours, apparaît une nouvelle poussée. Elle disparaît en 4 jours avec 8 gr. de médicament.

Pendant les 25 jours suivants, le salicylate est administré par précaution à petites doses. Cependant, au bout de ce temps se manifeste une nouvelle poussée fluxionnaire qui se termine au bout de six jours avec 8 gr. de salicylate quotidien. La maladie se poursuit.

En somme, poussées polyarticulaires dont l'une dure plus de 16 jours malgré un traitement intensif, dont les autres cèdent plus rapidement, mais rechutes multiples malgré la continuation du traitement.

Obs. II (Personnelle). — Her... Jean, 21 ans, employé, est pris le 3 mars 1928 de douleurs vives dans le genou droit et presque aussitôt après dans les chevilles et dans les deux épaules. Ces douleurs avaient été précédées 4 jours auparavant d'une angine d'intensité modérée qui aurait duré 48 heures.

Dans ses antécédents on ne retrouve aucune maladie sérieuse, sinon une rougeole et une coqueluche dans l'enfance. Bien portant habituellement, il n'a jamais fait de rhumatisme articulaire aigu. Ni syphilis, ni blennorrhagie.

Le 4 mars 1928, le malade est en pleine crise de rhumatisme articulaire aigu. Le genou droit, les deux chevilles sont nettement augmentées de volume, chaudes, empâtées. Le genou droit est le siège d'un épanchement appréciable. La palpation est très douloureuse. Tout essai de mobilisation des articulations atteintes arrache des cris au malade. Les épaules sont douloureuses à l'exploration et à la mobilisation ; l'on ne relève à leur niveau aucun signe objectif spécial. Le malade est pâle et sue abondamment. La température est à 38°6, le pouls à 92, bien frappé et régulier. Le cœur est normal, le reste de l'examen négatif. Le malade est mis à 8 gr. de salicylate par la bouche.

Le 5 mars, le genou droit est un peu moins douloureux mais le malade se plaint d'arthralgies fugaces dans les poignets et dans quelques articulations des doigts. La température, qui avait baissé la veille au soir à 38°4 est remontée à 38°7. Cœur normal. On continue 8 gr. de salicylate.

Le 7 mars, état stationnaire. Les arthralgies persistent dans les poignets. L'on porte la dose de salicylate à 10 gr. Les urines sont un peu foncées, sans albumine. L'on y note la réaction du salicylate. Taux : 400 gr.

Le 9 mars, pas de changement au niveau des chevilles et des épaules. Le genou droit qui paraissait en voie d'amélioration redevient douloureux et augmente de volume, en même temps qu'apparaissent des douleurs et un peu de liquide dans le genou gauche. Température 38°7. Pouls 96. On administre 12 gr. de salicylate.

Malgré cette dose élevée on voit apparaître le 11 mars un gonflement marqué des poignets succédant aux arthralgies des jours précédents. La douleur est cependant moins intense qu'aux autres articulations. Le malade se plaint de violents bourdonnements d'oreille. La température a monté à 39°3, le pouls à 108. Les urines restent au taux moyen de 400 gr. L'on continue la dose de 12 gr. de salicylate quotidien et l'on ajoute 1 gr. intraveineux.

Le 14 mars les genoux ont l'air de se dégager, mais les poignets sont douloureux et les fluxions siégeant aux chevilles sont particulièrement tenaces. Cœur normal. Température 38°3. On réduit le salicylate à 10 gr. par la bouche et 1 gramme intraveineux.

Le 16 mars, nouvelle poussée articulaire atteignant les deux coudes et les articulations métacarpophalangiennes de la main droite. En revanche, les épaules et les genoux sont à peu près libérés. Les chevilles restent gonflées et douloureuses. Température 38°8. Pouls 100. L'examen du corps thyroïde montre une glande de volume à peu près normal, peut-être cependant un peu sensible. Salicylate 12 gr. et 1 gr. intraveineux.

Le 19 mars, amélioration nette des fluxions articulaires. Les diverses articulations atteintes ont à peu près repris leur volume habituel et sont à peine douloureuses, sauf les coudes qui ont été touchés les derniers. Brûlures gastriques, bourdonnements d'oreilles. Température à 38°3. Pouls 90. Salicylate 8 gr. *per os* + 1 gr. intraveineux.

Le 21 mars, bon état. La température est pour la 1^{re} fois descendue à 37°8. Pouls 86. Cœur normal. On continue cependant 8 gr. par la bouche et 1 gr. intraveineux de salicylate.

Le 23 mars l'amélioration continue. Articulations libres, douleurs disparues. Température 37°8. Salicylate 6 gr. par la bouche + 1 gramme intraveineux.

Le 25 mars, ascension thermique à 38°5 sans autre phénomène. Cœur normal ; articulations indemnes. Salicylate 6 gr. + 2 gr. intraveineux.

Le 26 mars, assourdissement des bruits du cœur. Le malade a ressenti la nuit précédente quelques palpitations et un peu de gêne précordiale. Température 38°6. Pouls 100. Salicylate 8 gr. *per os* + 2 gr. intraveineux.

Le 27 même état. L'on remplace le salicylate intraveineux par 5 centimètres cubes d'électrargol intraveineux auquel on adjoint 8 gr. de salicylate par la bouche.

Le 28, la température a baissé à 38°. Pas de douleurs. Bruits du cœur sourds. Pouls 92. 8 gr. de salicylate par voie buccale et 10 cc. d'électrargol, traitement que l'on continue le lendemain.

Le 30 mars, la température est à 37°5. Le pouls à 90 bien frappé. Les bruits du cœur paraissent plus nets. Les urines montent à 700 gr. Pas de phénomènes articulaires. On garde les 8 gr. de salicylate et l'on supprime l'électrargol.

Le 2 avril, nouvelle poussée articulaire dans le coude droit et les deux chevilles. La température se relève d'un seul coup à 38°5. Les bruits du cœur sont redevenus sensiblement normaux. On continue les 8 grammes de salicylate et l'on reprend 10 cc. d'électrargol.

Le 5 avril tout est rentré dans l'ordre. Le cœur paraît normal. Les fluxions articulaires ont cédé. La température est 37°8. On continue le même traitement pendant deux jours.

Le 8 avril, la température est normale. Le malade ne souffre pas et se sent bien. On arrête l'électrargol et l'on donne 6 gr. de salicylate.

Du 10 au 14 avril, 4 gr. ; du 15 au 22, 2 gr. Le malade ne présente rien d'anormal et est considéré comme guéri.

En résumé, malade de 21 ans, atteint de sa première crise de rhumatisme articulaire aigu. Malgré le salicylate porté de 8 à 10 et 12 grammes, sept jours après le début, la maladie garde encore sa tendance extensive. Celle-ci persiste les jours suivants malgré des doses de 12 gr. *per os* et un gramme intraveineux.

Ce n'est que plus de 15 jours après son début, malgré un traitement intensif de 10 à 12 gr. par voie buccale et un gramme intraveineux que se termine la poussée articulaire.

L'on continue cependant un gramme de salicylate in-

traveineux et 8 puis 6 gr. par la bouche et malgré cela, cinq jours après la fin de la poussée articulaire, apparaît une détermination cardiaque. L'on remplace alors le salicylate intraveineux par de l'électrargol et on garde 8 gr. par voie buccale. Trois jours après, l'atteinte cardiaque s'améliore, la température retombe à la normale : on supprime l'électrargol, mais on garde la même dose de salicylate.

Malgré ces 8 gr. de salicylate, trois jours plus tard se produit une nouvelle poussée articulaire qui cède en trois jours à 8 gr. de salicylate et 10 cc. d'électrargol.

En somme, malgré une salicylothérapie intensive, longue durée de la poussée articulaire du début, apparition d'une localisation cardiaque suivie d'une rechute articulaire de guérison rapide.

Obs. III (Personnelle). — Brov. . Enrico, 29 ans.

Entré le 14 novembre 1928 à l'Hôpital St-Antoine pour douleurs articulaires

Le malade a déjà présenté en 1918 une crise de rhumatisme articulaire aigu ayant atteint la plupart des grosses articulations. Cette crise l'aurait immobilisé pendant plusieurs mois et aurait laissé à sa suite une double lésion mitrale. Il aurait présenté à ce moment des signes de défaillance cardiaque qui auraient été traités par digitale et strophanthus.

En 1926, pleurésie sèche qui aurait guéri assez rapidement. Pas d'autres antécédents morbides. Pas de blennorragie.

Une semaine environ avant son entrée, en état de santé apparent, le malade a ressenti de la courbature avec lassitude extrême, ainsi qu'une certaine gêne de la déglutition.

Cet état s'est prolongé jusqu'à l'avant-veille de son entrée à l'hôpital. Il a été pris ce jour là de douleurs articulaires dans les deux genoux qui l'ont obligé à cesser son travail et à s'aliter. Très rapidement des douleurs ont apparue dans l'épaule droite, dans le coude et le poignet gauche.

A son entrée, le malade est en pleine crise de rhumatisme articulaire aigu. Pâle, présentant des sueurs abondantes, il se plaint surtout de ses genoux, de son épaule droite et de sa cheville gauche qui est devenue particulièrement douloureuse la veille de son entrée. Les autres grosses articulations sont le siège de quelques douleurs fugaces, peu intenses. Les petites articulations sont respectées.

La cheville gauche et les genoux sont nettement augmentés de volume, rosés, très douloureux à la palpation. On note une élévation marquée de la température locale à leur niveau. Le genou droit est le siège d'un certain épanchement articulaire. Tout soupçon de mobilisation provoque des douleurs violentes.

L'examen du cœur révèle une double lésion mitrale, reliquat probable de sa première crise de rhumatisme. La pointe bat dans le 5^e espace, légèrement en dehors de la ligne mamelonnaire. Les bruits sont nets, bien frappés. L'on ne relève aucun trouble du rythme. Le pouls est à 96, bien frappé. Tension artérielle 13-7 à l'appareil de Vaquez. Température 38°5. Urines : 500 g. colorées, sans sucre ni albumine. L'examen des poumons montre quelques râles humides aux deux bases.

L'on donne au malade 8 gr. de salicylate de soude associé à 16 gr. de bicarbonate de soude et l'on prescrit des enveloppements au salicylate de méthyle des trois articulations les plus atteintes.

Le 15 novembre, les deux genoux et la cheville gauche sont aussi douloureux que la veille. Température 38°2 le matin, 38°4 le soir. On continue 8 gr. de salicylate.

Le 16 novembre, état stationnaire en ce qui concerne les

articulations précédemment touchées. Par contre, le coude droit, jusque-là indemne, est devenu douloureux. Température 38°2-38°5. Aucune modification des bruits cardiaques. On porte le salicylate à 10 gr.

Le 18 novembre, la température se maintient à 38°6-38°1. Le pouls est à 104. Aucune articulation nouvelle n'a été atteinte et celles qui étaient précédemment touchées seraient plutôt un peu moins douloureuses. Mais l'examen du cœur montre un assourdissement des deux bruits qui paraissent lointains et étouffés. Le choc de la pointe paraît se faire avec une moindre vigueur. Le malade n'accuse aucune gêne respiratoire ni aucun trouble fonctionnel cardiaque. Le salicylate est continué à la même dose que les jours précédents (10 gr.). Glace sur la région précordiale.

Le 20 novembre, amélioration au point de vue articulaire. Les deux genoux ont diminué de volume et sont moins douloureux. Le malade se plaint seulement de son coude droit. Par contre, il a ressenti dans la nuit un peu de gêne précordiale ainsi que quelques palpitations. La lésion cardiaque paraît progresser. Le choc de la pointe est devenu difficilement appréciable et l'on a l'impression d'entendre dans la région mésocardiaque un très léger frottement. L'assourdissement des bruits s'est accentué et les signes de la double lésion mitrale sont beaucoup moins perceptibles. Le pouls est à 110, un peu mou. La température se maintient à 38°5-38°4. Les urines sont foncées : 400 gr. Elles ne contiennent pas d'albumine et donnent la réaction caractéristique du salicylate par le perchlorure de fer.

Le salicylate de soude est continué à la dose de 10 gr.

Le 21, les articulations sont dégagées. 10 gr. de salicylate.

Le 23 novembre, malgré la dose de 10 gr. de salicylate par jour, le malade depuis la veille se plaint vivement de ses deux épaules et toute mobilisation, même prudente, des membres supérieurs est douloureuse. Les articulations pré-

cédemment touchées ont repris un volume et un aspect sensiblement normal et sont à peu près indolores.

Pas de modification au point de vue cardiaque, si ce n'est que l'on ne retrouve plus l'ébauche de frottement péricardique perçu le 20 novembre. Le pouls est à 108, régulier mais un peu mou. La température persiste à 38°2-37°9. Le malade se plaignant de bourdonnements d'oreille pénibles et de brûlures gastriques, l'on abaisse la dose de salicylate à 8 gr.

Le 25 novembre, les douleurs articulaires ont disparu et le malade se sent bien. Cependant la température reste à 37°8-38°2 et les signes cardiaques restent identiques. 8 gr. de salicylate.

Le 28 novembre, apparition d'un point de côté à la base droite. L'examen met en évidence à ce niveau une zone de matité avec gros foyer de râles humides. La température est montée à 38°7-38°5, le pouls à 110. Aucun signe nouveau du point de vue cardiaque. Le salicylate est porté à 10 gr.

Le 30 novembre, amélioration des signes pulmonaires. La nuit précédente le malade a ressenti des douleurs fugaces dans les épaules et les poignets. Continuation de 10 gr. de salicylate.

Le 5 décembre, la température persiste comme les jours précédents aux environs de 38°. L'on retrouve à la base droite des traces de congestion pulmonaire. Les diverses articulations sont indolores.

Au point de vue cardiaque, pas d'amélioration. Le choc de la pointe est mou sans vigueur et sa situation exacte est difficile à préciser. La matité cardiaque paraît très sensiblement augmentée. Les bruits du cœur sont toujours sourds, lointains, étouffés. Des signes de sa lésion cardiaque ancienne seul persiste de façon nette le souffle systolique de la pointe. Le salicylate est ramené à 8 gr.

Le 8 décembre, nouvelle poussée articulaire aux deux épaules et au coude droit, quelques arthralgies dans les

doigts des deux mains Température 38°5-38°. Pouls 106.
Urines : pas d'albumine, présence de composés salicylés.
Mêmes signes cardiaques. Salicylate de soude : 10 gr.

Le 11 décembre, la poussée articulaire a rétrogradé au bout de 24 heures. Pas de modification dans l'état cardiaque. La température se maintient aux environs de 38°. Le malade présente des signes d'intolérance au salicylate ; bourdonnements d'oreille violents, légère surdité, brûlures gastriques, nausées. L'on arrête pour la première fois depuis le 14 novembre la médication salicylée.

Du 11 au 17 décembre, aucune modification appréciable dans l'état du malade. Il est pâle et amaigri. Les phénomènes articulaires ont disparu. Les signes cardiaques persistent avec une remarquable fixité, sans modification aucune. Ils ne s'accompagnent d'aucun trouble fonctionnel, ni dyspnée, ni douleurs. La température oscille entre 37°7 et 38°3.

Le 17 décembre, reprise des fluxions articulaires aux épaules, aux poignets et au coude droit qui est plus spécialement atteint.

De plus le malade aurait ressenti quelques palpitations avec sensation de constriction précordiale la nuit précédente. La température est à 38°2. L'examen du cœur ne révèle aucun signe nouveau : toujours mêmes bruits sourds, mal frappés, dominés par le souffle systolique de la pointe lui-même un peu voilé. Pas d'autre trouble du rythme que la tachycardie habituelle avec pouls à 104. L'on ne note pas, pas plus que depuis le début, de signe net d'insuffisance cardiaque.

Le foie est de taille normale et la pression sous le rebord costal droit ne détermine aucune douleur.

Pas d'œdème des membres inférieurs.

Urines : 600 gr. sans albumine.

Le malade refusant de reprendre le salicylate par la bouche, on administre 8 gr. en lavement.

Le 24 décembre, le salicylate ayant été continué depuis le 17 à la même dose, la poussée articulaire est disparue depuis la veille. La fièvre persiste au même niveau et les signes cardiaques sont sensiblement identiques.

Le malade est perdu de vue après cette date. Il aurait quitté l'hôpital St-Antoine à la fin de janvier 1929 ne conservant de son atteinte cardiaque actuelle que des signes de double lésion mitrale.

En résumé, il s'agit d'un malade de 29 ans, qui a déjà présenté, il y a dix ans, une grande crise de rhumatisme articulaire aigu qui a laissé après elle une double lésion mitrale. La crise polyarticulaire pour laquelle il entre à l'hôpital est traitée par 8 puis 10 gr. de salicylate de soude. Malgré cela, quatre jours après son entrée, une nouvelle localisation cardiaque se produit. Ce n'est que 8 jours après son entrée, malgré 10 gr. de salicylate quotidiens que les articulations sont dégagées.

Deux jours plus tard, malgré la continuation d'un traitement identique, nouvelle poussée articulaire qui cède en 2 jours. La fièvre, cependant, persiste. Le salicylate est abaissé à 8 gr. et au bout de 3 jours apparaissent des signes de congestion pulmonaire. On donne 10 gr. de salicylate.

Au bout de deux jours les signes de congestion pulmonaire s'améliorent, mais quelques douleurs reparaissent. Elles durent peu, mais après 4 ou 5 jours pendant lesquels l'état articulaire était satisfaisant bien que la température restât haute, malgré 8 gr. de salicylate quotidiens, une poussée nouvelle se produit.

Le salicylate est porté à 10 gr. et les manifestations articulaires disparaissent en 24 heures. La température reste cependant à 38°.

Deux jours après, on arrête le salicylate qui était administré sans interruption depuis un mois.

Cependant durant 6 jours aucun phénomène nouveau n'apparaît. Le 7^e jour nouvelle fluxion articulaire : on administre 8 gr. en lavement : les fluxions articulaires se poursuivent pendant 7 jours, malgré la même thérapeutique.

Rhumatisme polyarticulaire avec rechutes successives, malgré des doses de 8 à 10 gr. de salicylate chez un malade porteur de grosses lésions cardiaques.

Obs. IV (Personnelle). — Lag... Albert, 24 ans, employé de commerce.

Début le 5 octobre 1928 par fatigue, courbature, angine ayant donné lieu pendant deux jours à une dysphagie assez vive. Dans la nuit du 8 au 9 octobre le malade a été pris de douleurs dans le coude droit suivies presque aussitôt de douleurs dans l'épaule droite puis dans l'épaule gauche. Le lendemain, auraient été prises les deux chevilles et le genou droit tandis que les épaules semblaient se dégager. Quelques arthralgies dans l'articulation coxofémorale gauche.

Rien dans ses antécédents, sinon une scarlatine à l'âge de 7 ans. Pas de blennorrhagie, ni de syphilis. Bonne santé habituelle. Parents bien portants.

Le 10 octobre 1928, le diagnostic de rhumatisme polyarticulaire aigu s'impose. Le coude droit, les chevilles et le genou droit sont plus particulièrement touchés. Le malade se plaint de douleurs vives dans le coude gauche depuis le

matin sans qu'il existe à ce niveau aucun phénomène objectif.

Les articulations atteintes sont modérément augmentées de volume ; la température locale est augmentée, les téguments ont, à leur niveau, une coloration normale. La palpation est douloureuse et le malade s'oppose à toute mobilisation.

Sueurs abondantes, pâleur. Les amygdales sont légèrement augmentées de volume. Les piliers et le voile du palais sont le siège d'une rougeur modérée.

Cœur normal. Pouls : 108 ; température : 38°8.

Urines ; 400 grammes environ. Pas d'albumine.

Administration de 8 gr. de salicylate de soude.

Le 12 octobre état stationnaire. Le coude gauche est maintenant augmenté de volume et très douloureux. Température : 38°5.

On donne 10 gr. de salicylate.

Le 15 octobre, il n'y a pas d'amélioration des phénomènes articulaires, sauf au niveau du genou droit qui recouvre une certaine mobilité et tend à reprendre son volume normal. Aucune articulation nouvelle n'a été atteinte. Quelques arthralgies disséminées.

Cœur normal, Pouls : 104. Température : 38°2.

On pousse le salicylate à 12 gr.

Le 18 octobre, même état : les coudes surtout restent très douloureux. La température est remontée à 38°3.

Salicylate 10 gr. *per os* ; 2 gr. intraveineux.

Le 24 octobre, malgré la persistance du traitement, l'état reste sensiblement identique. Il s'est produit une légère amélioration dans les arthrites des chevilles mais les coudes restent très douloureux et œdématiés. Nombreuses arthralgies ici et là, assez aiguës.

La température se maintient aux environs de 38° ; l'examen du cœur ne révèle rien d'anormal. Urines 500 gr. environ ; pas d'albumine. Présence du salicylate,

Le salicylate buccal est ramené à 8 gr. L'on conserve les 2 gr. intraveineux.

Le 26 octobre, amélioration légère des deux coudes au point de vue subjectif. Les douleurs sont un peu moins vives. Au point de vue objectif, ils restent, ainsi d'ailleurs que les chevilles, notablement tuméfiés. Température : 38°3. L'on modifie ainsi le traitement : 10 gr de salicylate par voie buccale et 10 cc d'électrargol intraveineux.

Le traitement est constitué pendant les 4 jours suivants sans qu'il se produise d'amélioration manifeste.

Le 31 octobre, l'on abandonne l'électrargol pour reprendre 2 gr. de salicylate intraveineux. Toujours 10 gr. par la bouche.

Le 4 novembre, brusquement grande poussée polyarticulaire. Les coudes redeviennent très douloureux et augmentent à nouveau de volume. Les tibiotarsiennes redeviennent plus douloureuses sans changement objectif, mais la fluxion frappe successivement le genou gauche, les deux poignets et les petites articulations de la main droite et des pieds. Le malade est immobilisé dans son lit, pâle, fatigué. Le taux des urines a diminué.

Le cœur reste normal. La température s'est élevée à 39°4.

L'on continue 10 gr. de salicylate par voie buccale 2 gr. intraveineux et l'on ajoute 0 gr. 10 de thyroïdine. Cinq jours après, le 9 novembre, les phénomènes articulaires sont en régression pour la plupart. Ce sont toujours les coudes qui restent les plus atteints ainsi que le genou gauche. La température est revenue progressivement jusqu'à 37°9. Rien au cœur.

Le salicylate buccal est ramené à 8 gr. et 2 jours après à 6 gr. Toujours 2 gr. intraveineux et 0,10 de thyroïdine.

Le 15 novembre les diverses articulations sont à peu près libérées sauf les coudes, surtout le droit qui ne présente pas de modification appréciable. Quelques arthralgies diffuses. La température reste oscillante, entre 37°8 et 38°3 environ.

L'on suspend alors toute médication pendant 6 jours.

La marche de la maladie ne paraît nullement modifiée de ce fait. Peut-être cependant les arthralgies deviennent-elles plus violentes.

Le 23 novembre, l'on reprend le salicylate à la dose de 10 gr. par voie buccale + 2 gr. intraveineux.

Le 23 novembre, les arthralgies ont un peu diminué. Mais les arthrites persistent aux coudes, surtout à droite de façon désespérante. Il s'est produit la veille une poussée thermique à 39°3. La température est retombée à 38°4.

Le 25 novembre nouvelle poussée thermique passagère à 39°2. Même traitement.

Le 26 novembre, pour la première fois assourdissement des bruits du cœur. Pouls : 120. Température : 38°3. L'état articulaire semble s'améliorer.

Le 28 novembre, les bruits du cœur ont repris leur timbre normal. Le pouls est à 92. Le coude gauche est à peu près libéré. Le coude droit reste encore tuméfié et douloureux. Température : 37°9. Salicylate 8 gr. buccal + 2 grammes intraveineux.

Le 3 décembre, une amélioration rapide s'est produite en 2 jours sans raison apparente. Le coude droit lui-même est dégagé. Les arthralgies ont disparu. La température est à 37°4. Le cœur paraît normal. On supprime le salicylate intraveineux. On garde 8 gr. par voie buccale.

Le 7 décembre, l'amélioration persiste : ni fièvre, ni douleur : 6 gr. de salicylate.

Le 14 décembre, la crise paraît terminée. L'on continue le salicylate à petite dose.

Le 24 décembre, la guérison semble obtenue.

En résumé : malade de 24 ans qui fait sa première crise de rhumatisme articulaire aigu. Malgré des doses de salicylate portées successivement de 8 à 12 gr. par

voie buccale ou 10 gr. *per os* avec 2 gr. intraveineux, 14 jours après le début du traitement l'état reste sensiblement identique. L'on continue encore pendant 2 jours la même thérapeutique, puis, devant son insuccès on remplace le salicylate intraveineux par 10 cc. d'électrargol.

Devant l'absence d'amélioration, 20 jours après l'institution du traitement, l'on revient à 2 gr. de salicylate intraveineux, tout en conservant 10 gr. par voie buccale. Malgré la continuation de ce traitement, apparaît au bout de 3 jours une nouvelle poussée articulaire s'acharnant en particulier sur les coudes qui n'avaient pu encore se débarrasser entièrement de l'arthrite du début. Le traitement reste identique.

Dix jours plus tard les arthrites des coudes restent sans modification malgré 10, puis 8 et récemment 6 gr. de salicylate, 2 gr. intraveineux et 0,10 de tyroïdine. La fièvre persiste également.

On suspend alors toute médication pendant 5 jours sans que la marche de la maladie paraisse autrement influencée. Au bout de cette période le traitement est repris à la dose de 10 gr. *per os*, et 2 gr. intraveineux.

Six jours après, malgré la thérapeutique, les fluxions articulaires restant identiques apparaissent des manifestations cardiaques. Celles-ci ne durent que 2 jours. Le salicylate buccal est ramené à 8 gr. tandis que les 2 gr. intraveineux sont continués.

A partir de ce moment se produit une amélioration progressive.

Le fait essentiel est la fixité remarquable de l'ar-

thrite, sur deux articulations en particulier pendant plus d'un mois et demi, malgré des doses élevées de salicylate de soude.

Obs. V (Personnelle) (Service de M. Le Dr PAGNIEZ). — Madame B..., 30 ans, infirmière, entre à l'Hôpital St-Antoine le 14 mars 1927, pour douleurs articulaires siégeant aux genoux et aux chevilles.

Le début remonte à une quinzaine de jours environ, moment où la malade aurait présenté une angine, suivie de peu par l'apparition des douleurs.

Dans ses antécédents on relève une crise de rhumatisme articulaire aigu à 15 ans et, en 1925, un épisode pulmonaire mal défini qui aurait laissé à sa suite un voile du sommet gauche. Pas de syphilis ni de gonococcie apparente.

A son entrée, le 14 mars, on constate des signes de fluxion rhumatismale nette au niveau des deux genoux qui sont augmentés de volume, rosés, chauds, douloureux et qui semblent être le siège d'un épanchement. Aux chevilles les phénomènes sont moins nets, mais l'articulation tibiotarsienne est légèrement augmentée de volume et douloureuse à la mobilisation.

Pâleur, sueurs. Température à 37°8. Pouls 84. On note un léger souffle systolique à la base. Urines normales.

La malade est mise à 8 grammes de salicylate de soude associés à une dose double de bicarbonate.

Le 19 mars, l'état restant stationnaire, on ajoute au traitement 2 grammes de salicylate par voie intraveineuse.

Au bout de 5 jours, le 24 mars, non seulement les articulations n'ont pas été modifiées, mais la température s'est élevée jusqu'à 39°5 et oscille depuis 4 jours aux environs de 39°. Au cœur on a perçu le 20, un très léger frottement péricardique qui n'a pas été retrouvé depuis. Rythme régulier à 92 environ. Aucun signe d'atteinte cardiaque grave. Jamais

à partir de ce moment on ne retrouvera de signe cardiaque autre que le souffle systolique constaté au début.

Devant la persistance des signes articulaires on supprime le traitement suivi et on le remplace par 5 cc. d'électrargol intraveineux associé à 6 grammes de salicylate par la bouche.

Aussitôt la température s'abaisse et revient vers 37°4 et le lendemain les phénomènes articulaires s'amendent en partie. Mais le 31 mars, malgré la continuation de la même thérapeutique il se produit à nouveau une poussée articulaire aux mêmes points, tandis que la température remonte à 39°.

L'on essaye alors sans succès quelques injections de septième et l'on revient le 4 avril à l'électrargol intraveineux qui, associé à 8 grammes de salicylate, ramène la température à un niveau variable entre 37°5 et 38°. Cette température se maintenant sans changement et les douleurs articulaires se montrant à nouveau plus vives de temps à autre, l'électrargol est remplacé le 7 avril par du collargol administré par voie buccale tandis que le salicylate est porté à 10 grammes. Cette médication est continuée jusqu'au 30 avril.

A ce moment la poussée de rhumatisme paraît à peu près terminée depuis la veille. Les genoux et les chevilles sont dégagés. La température reste régulièrement vers 37°4. La malade se plaint seulement de quelques impressions désagréables, douloureuses mais fugaces dans les membres inférieurs. On diminue la dose de salicylate à 5 grammes et l'on donne 1 gr. 50 d'antipyrine.

L'état reste ainsi stationnaire du 20 au 25 avril. A ce moment nouvelle poussée articulaire au niveau des deux poignets et de quelques doigts avec gonflement et douleur. Au genou elle ne se traduit que par quelques arthralgies. La température ne subit guère de modifications. L'on reprend 6 grammes de salicylate *per os* auquel on adjoint 0,10 de corps thyroïde.

Au bout de quelques jours les phénomènes douloureux s'amendent et les articulations reprennent leur souplesse. Le traitement est continué tel quel du 23 avril au 14 mai.

Du 14 mai au 1^{er} juin la malade se sent mieux dans l'ensemble mais ressent de temps à autres de petites douleurs dans les genoux avec gonflement plus ou moins marqué tandis que la température esquisse de légères ascensions ne dépassant jamais 38°. Le corps thyroïde est remplacé pendant cette période par 0 gr. 50 d'extrait d'ovaire tandis que l'on continue 4 grammes de salicylate et que l'on pratique quelques séances de diathermie.

La malade quitte le service relativement en bon état le 2 juin, après deux mois et demi de séjour, mais elle conserve cependant quelques arthralgies fugaces et une température un peu irrégulière:

En résumé, la malade âgée de 30 ans, qui en est à sa deuxième crise de rhumatisme articulaire aigu, est mise à son entrée à 8 grammes de salicylate par voie buccale, auquel on adjoint 5 jours plus tard 2 grammes intraveineux. Malgré cette thérapeutique, dix jours après sa mise en œuvre, non seulement les fluxions articulaires ne sont pas améliorées, mais encore la fièvre s'est élevée.

On modifie alors la thérapeutique et l'on administre 6 grammes de salicylate *per os* et 5 cc. d'électrargol par voie intraveineuse. Aussitôt la température et les phénomènes articulaires s'amendent en partie. Mais environ cinq jours plus tard une nouvelle poussée articulaire et thermique se manifeste, malgré la médication.

Après trois jours d'interruption, l'on revient à 8

grammes de salicylate et à l'électrargol. Devant la persistance des manifestations articulaires et fébriles, on remplace ce traitement par 10 grammes de salicylate et du collargol par voie buccale. Malgré 8 ou 10 grammes de salicylate quotidien les fluxions articulaires ne disparaissent qu'au bout d'une vingtaine de jours après leur apparition et encore incomplètement.

L'état est assez satisfaisant pendant 4 jours, le salicylate est abaissé à 5 grammes. Alors se reproduit une nouvelle poussée qui cède en quelques jours à 6 grammes de salicylate et 0 gr. 10 de corps thyroïde.

Le traitement est continué tel quel pendant une vingtaine de jours. Pendant la quinzaine suivante on continue 4 grammes de salicylate : la malade présente encore des arthralgies et un état subfébrile.

Elle quitte l'hôpital après deux mois et demi de séjour, non guérie, gardant encore des douleurs fugaces et une courbe thermique irrégulière.

Obs. VI (F. BEZANÇON et Mathieu-Pierre WEIL *(résumée)*). — Poin .. âgé de 19 ans, entre brusquement dans le rhumatisme le 23 mars 1923, par une douleur au cou-de-pied droit, au réveil. Dans la soirée la douleur gagne la région lombaire : tout mouvement est devenu impossible. Le lendemain elle s'étend au poignet droit, au genou droit, au cou-de pied gauche ; la température est de 38°6 le matin, 39° le soir.

Les jours suivants, les douleurs passent des unes aux autres articulations, frappent successivement les cous-de-pied, les poignets, les genoux.

Le 1^{er} avril, les bruits du cœur sont assourdis, le 7 ils

redeviennent normaux, le 29 apparaît un souffle à la pointe, à propagation axillaire. Les douleurs disparaissent durant ce temps.

Le 25 juin, elles réapparaissent dans le pied droit, obligeant le malade à rester couché, s'accompagnant de douleurs intercostales, de gêne cardiaque et d'oppression.

Le 30 juin, le genou droit est atteint, augmenté de volume et douloureux. La température oscille entre 37° et 38°⁴ durant tout le mois de juillet.

Malgré l'administration journalière de 10 grammes de salicylate de soude, le malade reste en traitement à l'hôpital jusqu'à fin juillet, sa crise aiguë a duré plus de 4 mois.

En résumé, ce malade de 19 ans, qui ne présente aucun antécédent de rhumatisme articulaire aigu, fait une poussée polyarticulaire qui est soignée par une dose quotidienne de 10 gr. de salicylate.

A la suite de cette thérapeutique les phénomènes douloureux cèdent au bout de 8 jours, mais une localisation cardiaque se manifeste. Celle-ci paraît évoluer favorablement pendant quelques jours, mais près d'un mois après son apparition s'installe un souffle systolique.

Malgré les 10 gr. de salicylate quotidiens, deux mois et demi environ après le début de l'atteinte cardiaque, les fluxions articulaires reparaissent et se poursuivent pendant plus d'un mois.

La crise aiguë a duré plus de 4 mois, malgré la dose journalière de 10 gr. de salicylate de soude.

Obs. VII (F. BEZANÇON et MATHIEU-Pierre WEIL) (*résumée*).
— Doub..... âgé de 34 ans, a été pris de douleurs articulaires

à la mi-août, à la suite d'une angine survenue 12 jours auparavant.

La douleur siège au niveau des articulations des hanches : la température est de 39°2. Successivement les genoux et les cous-de-pieds sont pris, puis, aux membres supérieurs, les coudes et les poignets.

Cet état se prolonge pendant 3 mois et demi, immobilisant le malade ; la température se maintient autour de 38°. Dans les premiers jours de décembre, les douleurs sont localisées au niveau des doigts de la main droite, tout particulièrement de l'index, maintenu en demi flexion, œdématié et douloureux, et des genoux qui sont gros et douloureux.

Au cœur existe à la pointe un souffle au premier temps. Le 16 décembre, 4 mois après le début de la maladie, l'articulation radiocarpienne gauche est douloureuse.

Le 6 janvier, l'arthrite frappe le coude gauche et la hanche.

La poussée ne se termine qu'en mi-janvier le malade ayant pris plus de 450 grammes de salicylate de soude.

Cette observation montre la longue évolution de la poussée de rhumatisme articulaire aigu chez un malade de 34 ans. La plupart des articulations sont touchées successivement, immobilisant le malade pendant 3 mois et demi.

Malgré plus de 450 gr. de salicylate de soude, les fluxions articulaires ont duré pendant cinq mois environ.

Obs. VIII (F. BEZANÇON, BERNARD, CÉLICE, et JONNESCO). — Mme P.... 23 ans, ménagère, entre à l'hôpital le 12 octobre 1925 pour douleurs articulaires, température élevée à 39°.

Le début s'est fait il y a 17 jours par courbature généralisée, dysphagie, mouvement fébrile.

Deux ou trois jours après, apparurent des douleurs articulaires d'emblée marquées, d'abord au niveau des genoux et des tarsométatarsiens, puis au niveau des hanches et des épaules.

A son entrée, la malade se plaint surtout d'arthralgies au niveau des coudes et des poignets. Aux membres inférieurs les douleurs ont déjà perdu de leur acuité. Les coudes et les poignets sont légèrement tuméfiés. La peau à leur niveau est rose et chaude.

Il ne semble pas qu'il y ait d'épanchement articulaire. La palpation est douloureuse, la mobilisation de l'article est très pénible.

Aux membres inférieurs, les mouvements sont encore difficiles. Les petites articulations sont respectées.

Surtout l'examen de la malade frappe par un état général très touché. Elle est amaigrie, pâle, baignée de sueurs. Sa température est à 39°, son pouls à 118, régulier mais faible. Langue sale

Au niveau du cœur on sent à peine la pointe à la palpation. Le rythme est normal, mais les bruits sont assourdis, le bruit systolique ébauchant un souffle à la pointe. La malade a un peu de dyspnée et de gêne précordiale. Le reste de l'examen est négatif.

On pense à un rhumatisme articulaire aigu à une première crise. On fait prendre 40 gr. de salicylate de soude par la bouche et on met une vessie de glace sur le cœur.

Pendant les jours suivants, il n'y a aucune amélioration, ni au point de vue articulaire, ni dans l'état du cœur, ni au point de vue des phénomènes généraux.

On corse la médication salicylée en ajoutant 2 gr. par jour intraveineux.

Malgré cela 8 jours après l'entrée la température s'élève à 40°. Les arthralgies persistent. La pâleur, l'asthénie s'accen-

tuent. Le facies prend le teint terreux des grandes infections. les manifestations endocarditiques se dessinent par la netteté du souffle systolique à la pointe.

A ce moment on apprend que la malade aurait fait une fausse couche avant son entrée à l'hôpital. Examen gynécologique ; rien d'anormal, mais devant la gravité de l'état général et l'échec de la médication salicylée, continuée à haute dose pendant une semaine, on pense à une septicémie vraisemblablement streptococcique.

Le 19 octobre, on abandonne le salicylate : on lui substitue la septicémine intraveineuse ; avec pendant 4 jours des injections de vaccin antistreptococcique.

Des hémocultures répétées à plusieurs reprises restent négatives. L'inoculation au lapin du sang, puis du pus d'un abcès apparu dans l'aisselle, reste négative.

Du 19 au 23 octobre, la température persiste très haute. Dans les jours suivants elle commence une descente en lysis et paraît se fixer autour de 38°.

Cependant cette amélioration thermique ne coïncide pas avec une amélioration générale, le pouls est à 110, petit, faible. L'amaigrissement et l'asthénie s'accroissent. Les douleurs articulaires persistent dans les membres supérieurs surtout à droite. L'assourdissement des bruits du cœur, le souffle systolique de la pointe ne subissent aucune modification. A partir du 6 novembre et sans modification du traitement, la température reprend sa marche ascendante.

Le 16 novembre, un mois après son entrée, la température est à 40°, l'état général très grave. Il existe de l'asthénie, une prostration marquée, du délire. Respiration superficielle. Sous crépitants aux bases. Au cœur, bruits assourdis et frémissement à la pointe. L'auscultation donne un rythme de maladie mitrale. Pas d'embolie. Pas d'éruption cutanée. Les douleurs articulaires persistent.

Hémocultures négatives.

Examen du sang : 3.200.000 globules rouges ; 9.000 globules blancs.

Les manifestations articulaires étant le seul signe de localisation, on reprend la médication salicylée : 8 gr. *per os* et 2 g. intraveineux.

Trois jours plus tard, la température bondit à 40° 8 ; le lendemain elle est à 38°, le surlendemain à 37°.

Dans les jours suivants, amélioration progressive. La température reste entre 37° et 37° 5. Les douleurs disparaissent, la pâleur diminue, l'appétit revient. Les signes de maladie mitrale accusent leur netteté.

Le 24 décembre, la malade quitte le service.

Il s'agit d'une malade de 23 ans qui, sans aucun antécédent rhumatismal, entre à l'hôpital pour une crise de rhumatisme articulaire aigu avec signes d'atteinte cardiaque s'accompagnant de signes infectieux importants. Le traitement institué est de 10 gr. de salicylate par voie buccale auquel on adjoint bientôt 2 gr. intraveineux.

Cependant au bout de 8 jours d'une telle thérapeutique les douleurs articulaires persistent et la température s'élève.

Devant ces résultats négatifs on abandonne le salicylate pour s'adresser à la septicémine, à la vaccination antistreptococcique. Au bout d'une semaine la température s'abaisse, mais les phénomènes douloureux et les signes infectieux persistent. La fièvre ne tarde pas d'ailleurs à remonter : un mois après l'entrée à l'hôpital elle est à 40° et les douleurs articulaires se maintiennent sans changement.

Après cette interruption de la thérapeutique salicylée de près de 4 semaines, l'on reprend 8 gr. de salicylate en potion et 2 gr. intraveineux.

Tous les phénomènes, y compris les douleurs, s'améliorent alors rapidement.

Obs. IX. — (SERGENT). — « Un homme de 37 ans est entré récemment dans mon service pour douleurs articulaires généralisées et très violentes qui le retenaient au lit depuis trois semaines environ. Le début avait été marqué par une angine assez forte laissant encore subsister à son entrée une gêne sensible de la déglutition.

« Celle-ci avait été suivie de douleurs articulaires qui ont d'abord siégé dans la région tibiotarsienne droite puis dans la région tibiotarsienne gauche, enfin dans les hanches, dans les poignets, dans les épaules, respectant toujours les coudes. Ces douleurs, très violentes, empêchaient tout mouvement, si bien que lorsque le malade fut amené dans mon service, il était complètement immobilisé et ne pouvait faire le moindre mouvement.

« Le jour de son entrée sa température était de 38° axillaire. Pouls rapide. Sueurs abondantes. Douleurs très vives aux épaules, aux genoux, au cou et aux articulations chondrosternales ; les autres articulations étaient libérées. Rien au cœur ni aux poumons. Rien à l'examen des urines.

« Rien dans les antécédents héréditaires, mais il avait fait à 12 ans une crise de rhumatisme articulaire aigu de longue durée qui l'immobilisa dans son lit pendant une année entière. Toutes les articulations avaient été prises et très douloureuses.

« Cette crise de rhumatisme articulaire aigu, violente, prolongée, fut suivie de 4 à 5 autres moins violentes qui ne nécessitèrent point l'alitement mais seulement quelques jours d'interruption de travail.

« Ni syphilis, ni blennorrhagie.

« Depuis trois semaines que durait la crise actuelle cet homme avait été traité chez lui et on lui avait donné dès le début du salicylate de soude (5 à 6 gr.) Or, malgré cette médication, aucune amélioration n'avait été obtenue.

« Le jour de son entrée, on porta à 8 gr. la dose de salicylate pensant qu'en augmentant la dose on aurait une amélioration.

« Cependant le 4^e jour (21 mai) la situation est toujours la même. La température axillaire s'est même élevée progressivement et accusait 38°6.

« Alors, explorant la région cervicale antérieure, je n'ai constaté aucune sensibilité douloureuse de la glande, mais j'ai trouvé une glande extrêmement petite et presque imperceptible.

« Le même jour on constate des bruits du cœur assourdis et des signes de cortico-pleurite aux bases.

« Je prescrivis la thyroïdine tout en continuant les 8 gr. de salicylate de soude. La sédation s'annonça progressivement, les douleurs diminuèrent, la température tomba.

« Le 5^e jour, la température tombe au dessous de 37°, le sommeil revient, les signes pleuropulmonaires disparaissent et au bout de 10 jours, le 29-30 mai, le malade était complètement libéré de ses douleurs articulaires.

En résumé, il s'agit d'un malade de 37 ans qui a déjà fait 5 ou 6 crises de rhumatisme articulaire aigu.

Malgré l'administration de 5 ou 6 gr. de salicylate quotidien, au bout de trois semaines, le malade est encore en pleine poussée polyarticulaire sans qu'aucune amélioration ait apparu. La dose est portée à 8 gr. Quatre jours après, non seulement l'état reste identique, mais la température s'est élevée et l'on perçoit des

modifications des bruits du cœur. On ajoute 0,10 de thyroïdine.

La température revient alors à la normale et, dix jours après, les phénomènes articulaires ont disparu.

Obs. X (SCHLESSER). — M. W. G... 18 ans, coiffeur, entre à l'hôpital le 16 janvier 1922. Malade depuis un mois il souffre de la région du cœur. Depuis 15 jours, douleurs articulaires du pied droit. Il s'agit d'une récidue.

En 1910, c'est-à-dire à l'âge de 6 ans, première atteinte de la maladie, fruste et semblant avoir été méconnue. Le malade raconte en effet spontanément qu'il a souffert du cœur à cette époque et qu'on a fait des applications de glace précordiales, mais ce n'est qu'au cours de l'interrogatoire qu'il se rappelle avoir présenté en même temps des douleurs légères de la main droite auxquelles il attache peu d'importance encore et qui, à l'époque, paraissent avoir été négligées ; aussi le traitement salicylé n'a-t-il pas été pratiqué lors de cette première crise.

Actuellement, dyspnée d'effort et douleurs précordiales. Pouls régulier, égal, bondissant : 102. Quelques rares extrasystoles.

Cœur : la pointe bat dans le 7^e espace en dehors de la ligne mamelonnaire. A l'orifice aortique, souffle diastolique léger. Tension 16-6 Pachon. Température 38°6.

17 janvier : traitement institué : une injection de 3 gr. de salicylate le matin, potion de 3 gr. pour la journée et la nuit.

Dès le 18, la température tombe à 38°6 le matin, 37°9 le soir et le 19 elle se maintient à 37-37°5.

Le même traitement est continué chaque jour.

Le 4 février, la température remonte à 38°4 et s'y maintient le 5 et le 6 sans apparition de nouvelles douleurs. Aucune modification du côté du cœur. Le même traitement

est poursuivi : 3 gr. en injection, 3 gr. en potion et la température revient à la normale le 7 février.

Le 17 février, on supprime les injections intraveineuses mais on donne encore 6 gr. en potion.

Le 18, la température remontait à 38° et s'y maintenait pendant plusieurs jours. On remplace alors la potion salicylée par une ampoule de salicylate de soude recristallisé que l'on donne par la bouche.

Dès le 23 février la température baisse à 37°5 et s'y maintient.

Une nouvelle poussée fébrile se produit le 30 mars (38°). On reprend aussitôt le traitement mixte (3 gr. en injection, 3 gr. par la bouche). Pendant 7 jours, la température se maintient à 38° sans apparition de nouvelles douleurs.

Le 7 avril, le malade n'a plus que 37°5 et la température restant désormais normale et stable le traitement est supprimé le 15 avril.

Le 25 avril, nouvelle élévation de température (38°2). On donne du salicylate en potion et la fièvre tombe dès le 29 avril.

Le traitement est continué.

En résumé, malade de 18 ans, à sa deuxième crise de rhumatisme articulaire aigu. Depuis le début qui remonte à un mois le malade souffre de la région du cœur et depuis 15 jours il se plaint de douleurs articulaires.

Le traitement institué à son entrée, un mois après le début de la maladie est de 3 gr. de salicylate intraveineux et 3 gr. par la bouche.

L'effet paraît favorable, à tel point que, deux jours après, le malade est apyrétique. Mais malgré la continuation du même traitement, quatorze jours plus tard,

la température s'élève à nouveau pendant trois jours. Le même traitement est poursuivi.

Dix jours après le retour de la température à la normale on supprime les injections intraveineuses, mais on donne encore 6 gr. en potion.

Dès le lendemain, malgré ces 6 gr. la température remonte à 38° et persiste pendant 6 jours.

Une semaine après sa chute, nouvelle poussée thermique qui dure pendant 7 jours, malgré 3 gr. de salicylate en potion et 3 gr. intraveineux.

Au bout d'une semaine d'apyrexie le traitement est supprimé. Après un intervalle de dix jours, nouvelle poussée fébrile durant 4 jours.

Le fait important est la réapparition, malgré la médication salicylée de poussées fébriles isolées ne paraissant pas expliquées par l'état cardiaque.

Obs. XI (DUBA). — José S..., 40 ans, journalier.

Pas d'antécédents pathologiques.

Entre le 1^{er} mars 1922 pour douleurs articulaires généralisées, dont le début insidieux, le 26 février, aurait été accompagné d'angine.

Actuellement, température à 38°, sueurs abondantes. Toutes les articulations sont prises. Réaction légère inflammatoire, peau rosée, œdème fruste.

Cœur : pointe non appréciable au palper. Matité non augmentée. Bruits assourdis, surtout le premier. Pas de frottements. On donne 3 gr. de salicylate.

Le 2 mars : assourdissement complet ; les articulations sont plus douloureuses : 12 gr. de salicylate.

Le 6 mars, le malade souffre uniquement des articulations

des membres inférieurs. Les bruits cardiaques sont mieux perçus.

Le 9 mars, température 38°9, aucun changement.

Le 11 mars, température 38°. On continue les 12 gr. de salicylate de soude.

Le 13 mars : on pratique une hémoculture qui est négative.

Le 16 mars : température 38°1. Le salicylate est ramené à 9 gr.

Les 17, 18, 19 mars chaque jour 6 gr. de salicylate.

Le 20 : aucune modification : injection sous-cutanée de 10 cc. d'électrargol.

Le 21, 20 cm³ d'électrargol sous-cutané.

Le 22, 5 cm³ intraveineux.

Le 23, 10 cm³ intraveineux.

Le 27, le bénéfice que l'on espérait tirer de l'électrargol n'ayant pas été obtenu, on revient à 9 gr. de salicylate de soude.

Les 28, 29, 30 mars, chaque jour 6 gr. de salicylate de soude et on décroît tous les jours jusqu'au 4 avril.

On reprend 8 gr., les 14 et 15 avril.

Le 16 avril, le malade quitte le service sur sa demande, souffrant un peu moins mais non guéri.

En résumé, malade de 40 ans sans antécédents rhumatismaux, qui entre à l'hôpital pour douleurs généralisées, déjà porteur d'une localisation cardiaque. Après 3 grammes le jour de son entrée, on donne 12 gr. de salicylate *per os*.

Quatorze jours après son entrée, la température reste à 38°. malgré les 12 gr. quotidiens.

Pendant quatre jours on continue le salicylate en réduisant la dose et l'on essaye quelques injections d'électrargol, sans succès d'ailleurs.

Après cette interruption de 8 jours environ, le salicylate est repris à doses décroissantes de 9 à 6 gr. pendant une semaine. Après une nouvelle interruption le médicament est repris à raison de 8 gr.

Malgré cette thérapeutique, les douleurs n'ont pas entièrement disparu et, après un mois et demi de séjour à l'hôpital, le malade sort sans être guéri.

Obs. XII (CAUSSADE ET TARDIEU) (*Résumée*). — Gustave T... 22 ans, entre à l'hôpital le 4 juillet 1925.

Polyarthrite rhumatismale aiguë avec fièvre élevée et sueurs profuses. Endocardite ancienne apparue lors d'une attaque antérieure, malgré un traitement salicylé de 8 à 6 gr. pendant au moins deux mois. Le malade présente des souffles systolique et diastolique mitral et aortique.

Pendant 7 jours on emploie le traitement classique, 8 gr. pendant deux jours, puis 6 gr. de salicylate de soude. Malgré cela, la température persiste à 39°5, 38°, 38°8. Pas d'amélioration. La température dépasse 39°2 après la septième prise. Les douleurs articulaires ne sont pas atténuées et le coude gauche se prend. Apparition d'ataxodynamie.

Arrêt du traitement 3 jours : aggravation.

Alors (11^e jour) on administre 14 gr. en 4 heures à une heure d'intervalle. Dès le lendemain la température descend de 39°2 à 37°2. Le malade n'a presque plus de douleurs.

Au 14^e jour presque toutes les articulations sont mobiles et indolores.

Nouvelles poussées fébriles au 15^e et au 19^e jour.

Rien ne se produit plus après la 3^e prise de salicylate.

Convalescence un peu tardive.

En résumé, le malade âgé de 22 ans entre à l'hôpital pour une deuxième crise de rhumatisme polyartriculaire.

De sa première crise, il a gardé des signes nets de lésion cardiaque, malgré une salicylothérapie de 6 à 8 gr. prolongée pendant deux mois.

A son entrée, le malade est mis à 8 gr. de salicylate *per os*, dose qui est ramenée à 6 gr. un peu plus tard.

Malgré ce traitement salicylé poursuivi depuis 7 jours la température s'élève encore, l'état général s'aggrave, les douleurs restent identiques et une nouvelle articulation est atteinte.

Le traitement est arrêté pendant trois jours et le 4^e jour on administre 14 gr. de salicylate en 4 heures. Dès le lendemain la fièvre tombe et au bout de trois jours presque toutes les articulations sont dégagées. Deux poussées thermiques apparues après un et trois jours sont traitées à nouveau avec succès par 14 gr. de salicylate donné en 4 heures.

Obs. XIII. (ROSEN). — M. E. P..., 39 ans.

Entre le 10 décembre 1923.

Polyarthrite avec état général grave. Température à 39°. Pouls à 104. Céphalée, sueurs, langue saburrale, bruits du cœur assourdis.

Le 10 et 11 décembre : 8 grammes de salicylate *per os*.

Le 12 décembre : 8 grammes *per os* + 1 gramme intraveineux.

Pendant 4 jours : 7 grammes *per os* + 3 grammes intraveineux.

Température toujours élevée : 39°5.

Pendant cinq jours, jusqu'au 21 décembre : 3 grammes intraveineux.

La température reste toujours au-dessus de 38°.

Le Cœur toujours sourd.

On remplace le salicylate par de la septicémine à raison de 5 cc. par jour pendant dix jours.

La température revient peu à peu à 37°.

Le cœur redevient normal.

Avant de sortir le malade fait une cure de salicylate par la bouche.

Etait le 23 janvier en bon état.

Le malade âgé de 39 ans présente une polyarthrite avec état général grave. Malgré les doses quotidiennes de 8 gr. de salicylate d'abord, puis de 8 gr. avec 1 gr. intraveineux, de 7 gr. avec 3 gr. intraveineux, de 3 gr. intraveineux seulement, la température reste pendant 12 jours au-dessus de 38°. Elle cède à une cure de septicémine.

Cette observation nous paraît, à vrai dire, beaucoup moins démonstrative que les précédentes.

Tels sont les faits qu'il nous a paru intéressant de rapporter.

Si la littérature médicale française offre beaucoup d'exemples comparables que nous avons dû passer sous silence, la littérature étrangère, surtout Anglo-américaine n'est pas moins riche à cet égard. Elle paraît même élever l'inconstance des effets du salicylate à la hauteur d'une règle.

Certes, les Anglo-Américains, qui comptent parmi les plus grands détracteurs du salicylate au point de vue cardiaque, lui reconnaissent une action habituellement efficace sur les poussées fluxionnaires. J. L. MILLER, dans une intéressante étude sur l'action spécifique du

salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu, rapporte les statistiques suivantes basées sur le moment de disparition des douleurs :

Pour REILHER ..	638 cas avec sal.	durée moy.	des douleurs	5,1 jours
	425 — sans —	—	—	9,8 —
Pour PRIBRAM ..	541 — avec —	—	—	6,5 —
	354 — sans —	—	—	10,4 —
Pour REISZ.....	79 — avec —	—	—	5 —
	124 — sans —	—	—	21 —
En tout.....	1.258 — avec —	—	—	5,3 —
	974 — sans —	—	—	13,4 —

Il convient du fait que la durée des phénomènes douloureux est très raccourcié. HUTCHINSON, ABRAMS, croient également à son efficacité. HOOD rapporte 350 cas traités par le salicylate dans 80 % desquels les douleurs disparurent en moins de 9 jours et 311 cas sans salicylate où seulement 40 % guérissent dans les mêmes délais.

Mais s'ils accordent à la salicylothérapie une influence généralement favorable sur la fluxion articulaire, ils lui refusent une efficacité comparable sur la marche de la maladie.

La crise de rhumatisme articulaire aiguë elle-même ne serait pas autrement influencée par la thérapeutique. C'est l'impression que nous retirons nous-mêmes de nos observations. Mais, tandis que, pour nous il s'agit d'exceptions, pour ces auteurs, ce serait la règle habituelle dans les formes banales de la maladie.

J.-L. MILLER donne la statistique suivante basée sur la durée d'hospitalisation des malades, d'où il ressort que la salicylothérapie n'a pas raccourci la durée de la crise rhumatismale.

Auteurs	Traités par le salic.		Non traités par le salic.	
	Nombre de cas	Jours	Nombre de cas	Jours
WARNER	342	34,9	387	36,2
PRIBRAM	429	29		
REISZ	79	35,8	134	39,2
BADT	158	36	156	34,5
PUTNAM	455	32,9	353	32,8
THOMPSON			147	31,3
CHAMBERLAIN ..			57	34,7
DICKINSON			131	33,13
SIBERT			57	34,7
SOUTHNEY	51	32,5		
H. HALL	38	34	16	33
COUPLAND	84	36		
FINLEY et LUCAS	60	29,7	98	29,4
OWEN	156	23	29	26
RUSSEL	55	38	35	39
Total	4.907	33,38	1.600	33,6

MILLER en arrive aux conclusions suivantes qu'il nous paraît intéressant de reproduire : « Le salicylate semble refréner au moins temporairement la douleur et l'inflammation, mais ne modifie nullement la tendance aux rechutes ni la durée de la maladie. S'il raccourcit la période d'inflammation locale articulaire, l'infection généralisée poursuit sa course sans être aucunement influencée. Fréquemment même, la salicylo-ré-

sistance est manifeste. Malgré l'usage du salicylate, l'atteinte articulaire se prolonge ou, après une période de latence, reparait. Les rechutes s'observent souvent chez des sujets recevant de fortes doses de salicylate. Tous les médecins les plus éminents sont d'avis que la médication n'a pas diminué la fréquence des complications cardiaques. » La même opinion se retrouve chez POYNTON et PAINE, chez HOMER. F. SWIFT dont les expériences ont montré que non seulement le salicylate n'augmentait pas les anticorps mais qu'il les diminuait. Constatons au passage la fréquence, d'après MILLER, des formes salicylorésistantes.

S'il paraît incapable de guérir, est-il susceptible de prévenir la maladie ? Les Anglo-saxons qui ont consacré à cette question de fort nombreux travaux, répondent par la négative. Aussi lui préfèrent-ils soit la tonsillectomie, avec MACKIE et ST.-LAWRENCE, (inopérante d'ailleurs pour KAISER, HUNT), l'ablation de foyers d'infections localisés, ou des méthodes chimiothérapiques diverses.

M. B. RAY, en 1926, s'en tient à des pratiques d'hygiène « jusqu'à ce que, dit-il, un remède spécifique ait été découvert ».

Comment s'étonner dès lors que beaucoup lui refusent le titre de médicament spécifique ? J.-L. MILLER, à la suite de l'étude dont nous avons donné des extraits, conclut : « Il résulte de ces faits qu'il n'est pas juste de considérer le salicylate comme un spécifique du rhumatisme articulaire aigu mais qu'il convient plutôt de le regarder comme un médicament qui modifie seulement

la marche de la maladie sans raccourcir la période d'infection ».

POYNTON et PAINE partagent la même opinion : « Il nous semble étonnant, écrivent-ils, quand nous considérons l'énorme expérience que nous avons maintenant du salicylate que son action spécifique, si elle existe, n'ait pas été définitivement établie. Nous tenons pour spécifique une drogue qui produit des résultats si évidents que personne, même pas un adversaire aveugle ne peut les contester. Notre expérience qui a été considérable, n'a pu nous faire découvrir de tels résultats. Entre dix cas traités par le salicylate et dix cas traités par les simples alcalins, il n'y a pas de différence dans l'évolution. Nous pensons que la persistance de la médication diminue la résistance du malade et nous craignons que les bons résultats sur la température et la douleur n'aboutissent qu'à laisser le médecin dans une sécurité trompeuse. Ces opinions concernent d'ailleurs seulement l'action spécifique du salicylate de soude. Nous reconnaissons la grande valeur thérapeutique de cette drogue : nous la regardons comme une des plus précieuses que nous possédions et nous pensons même qu'elle a une action spécifique sur quelque poison rhumatismal. Nous la conseillons dans la polyarthrite où elle est efficace, mais non dans les atteintes cardiaques parce que non persuadés de son action spécifique, mais par contre certains des dangers qu'elle peut présenter ».

CHAPITRE III

LA NOTION DE LA SALICYLORÉSISTANCE ARTICULAIRE

Les faits que nous venons d'exposer dans nos observations nous paraissent démontrer clairement l'efficacité réduite dans certains cas, de la thérapeutique employée vis-à-vis des manifestations articulaires. L'évolution des phénomènes articulaires et infectieux, malgré un traitement correct et bien conduit, autorisent à incriminer l'existence, parfois, d'une salicylorésistance. Certes, les malades ont guéri, en majorité, au bout d'un temps variable : mais ce temps et l'évolution ont été tels qu'on n'a guère le droit de ranger ces cas parmi les succès de la méthode salicylée. Nous en sommes, personnellement, à nous demander si la marche de la maladie n'eût pas été strictement identique en l'absence de toute médication.

Si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur les diverses manifestations articulaires ou infectieuses qui

traduisent la salicylorésistance, nous apercevons qu'elles peuvent revêtir des types divers.

Au point de vue articulaire, plusieurs éventualités peuvent se présenter.

Dans un premier ordre de cas, il y a aggravation ou persistance sur place d'une ou de plusieurs fluxions articulaires. Les phénomènes persistent tels quels, sans changement : l'état est stationnaire. Ou bien il y a réellement aggravation : une articulation qui était seulement douloureuse s'œdématie, augmente de volume et de sensibilité : l'arthrite fait suite à l'arthralgie, l'arthrite sévère à l'arthrite bénigne. Ou bien les troubles semblent s'amender, mais l'articulation touchée ne guérit pas entièrement, reste plus ou moins empâtée, plus ou moins douloureuse. Même après l'extinction apparente des phénomènes inflammatoires, elle est encore le siège d'arthralgies persistantes.

Dans un deuxième type, alors que les articulations atteintes ne se libèrent pas ou bien tendent plus ou moins rapidement vers l'amélioration, l'on voit d'autres articulations encore indemnes, devenir douloureuses et montrer des signes de réaction inflammatoire. La poussée articulaire s'étend malgré le traitement.

A côté des deux formes précédentes essentiellement caractérisées par une longue évolution de l'arthrite, soit qu'elle s'aggrave sur place, persiste ou n'arrive pas à la résolution complète, soit qu'elle ait en plus une certaine tendance extensive, il en existe une troisième qui rentre à notre avis dans le cadre de la salicylorésistance articulaire. Ici, la fluxion cède rapidement comme si le

salicylate produisait son effet habituel, ou plus lentement et comme à regret ; le malade paraît près d'entrer en convalescence. Mais bientôt, malgré la continuation du traitement, au lieu de la guérison escomptée, survient une nouvelle crise, s'acharnant sur les régions précédemment atteintes ou frappant celles qui restaient intactes. Il ne s'agit plus, dans ce cas, de résistance primitive des fluxions articulaires, mais d'une tendance marquée à la rechute. Tout se passe comme si le salicylate n'étant pas administré, le rhumatisme poursuivait son évolution spontanée.

Ces divers formes s'associent généralement, en clinique, de façon complexe chez un même malade.

Mais il est exceptionnel que les manifestations articulaires évoluent de façon isolée.

La poussée inflammatoire va constamment de pair, peut-on dire, avec une série de phénomènes infectieux qui parfois l'annoncent, plus souvent suivent une marche parallèle. Parfois même, ils évoluent en dehors d'elle et résument à eux seuls toutes les manifestations de la poussée aiguë.

La fièvre est sans aucun doute le plus précieux, le plus facilement appréciable de tous les signes infectieux. Elle peut résister au salicylate aussi bien que les arthrites. Le plus souvent, elle évolue de façon identique à la fluxion articulaire, persistant avec elle, s'élevant lors d'une aggravation ou d'une poussée nouvelle.

Mais dans d'autres cas, elle reste autonome, témoignant d'une certaine indépendance. Malgré la conti-

nuation du traitement, on peut la voir durer pendant un temps plus ou moins long, alors que tout semble terminé. Parfois au contraire c'est sur une courbe thermique redevenue normale que s'inscrit quelque clocher plus ou moins marqué, quelque ascension plus ou moins durable, indice de l'existence latente d'un processus morbide que le salicylate est impuissant à détruire.

Souvent, chez un malade salicylorésistant, une nouvelle détermination articulaire est précédée à 24 ou 48 heures de distance par une ascension thermique qui l'annonce et qui marque le début du nouveau processus inflammatoire. Parfois tout se passe comme si la poussée articulaire avortait et une poussée fébrile isolée reste le seul signe de cette fluxion transitoire.

Point n'est besoin d'une température élevée. Quelques dixièmes de degré, une courbe légèrement désarticulée ou oscillante sont suffisamment symptomatiques. A plus forte raison, une haute température qui se poursuit malgré la thérapeutique salicylée doit-elle imposer la notion de résistance, le niveau fébrile semblant mesurer jusqu'à un certain point l'importance de la poussée en cours.

Cette durée anormale des phénomènes fluxionnaires s'accompagne de quelques signes particuliers tirés de l'examen du sang. Nous voulons parler de l'hyperleucocytose et de l'hyperfibrinose.

L'hyperleucocytose n'est que l'expression des phénomènes fluxionnaires rhumatismaux. Elle dure ce que dure la période aiguë de la poussée. Lorsque celle-ci se prolonge, la leucocytose tarde à revenir à son chiffre

normal. Plusieurs fois, il nous a semblé constater dans des formes salicylorésistantes une leucocytose réduite à 7 ou 9.000 environ. Toutefois nous ne pouvons rien affirmer, ne possédant pas une documentation suffisante.

L'hyperfibrinose qui, dans le rhumatisme articulaire aigu, est de 8 ou 10 gr. et plus au lieu de 4 gr. par litre, chiffre normal, ne s'abaisse habituellement que de façon très lente suivant lentement les progrès vers la guérison et s'attarda bien après la fin des fluxions articulaires. Dans les formes qui nous occupent, l'on n'aperçoit aucune tendance à une diminution même réduite. Parfois même, une élévation de son taux s'ébauche. Cet état stationnaire traduit la persistance des phénomènes inflammatoires.

Tels sont les aspects que peuvent revêtir les manifestations articulaires ou infectieuses de la salicylorésistance. Elles se combinent entre elles pour donner lieu à des types cliniques divers.

Elles peuvent apparaître dans deux conditions bien différentes. Tantôt, c'est dès le début de la crise que les phénomènes fluxionnaires montrent leur nature rebelle et résistent à la thérapeutique : il s'agit de salicylorésistance primitive. Tantôt c'est plus tardivement, après l'apparition d'une ou plusieurs déterminations articulaires qui ont cédé rapidement, que se manifestent les signes de salicylorésistance : elle n'a été ici que secondaire.

L'évolution elle-même de la salicylorésistance peut revêtir des modalités diverses. Tantôt la résistance à la thérapeutique paraît absolue et la crise se prolonge pendant une longue période, malgré la continuation du

traitement qui paraît n'exercer sur les phénomènes aucune sorte d'influence. Tantôt les accidents qui paraissent présenter cette résistance absolue au salicylate cèdent brusquement à la suite de l'interruption du médicament suivie de reprise ou de la mise en œuvre d'une thérapeutique adjuvante. Dans d'autres cas la salicylorésistance n'est que relative : il y a seulement retard de guérison, les phénomènes fluxionnaires ne s'améliorant que lentement, mais semblant, malgré tout, retirer de la médication un effet appréciable bien que réduit.

Nous avons cru constater à plusieurs reprises que les manifestations articulaires qui sont les plus volontiers salicylorésistantes ne sont pas les arthrites à grand fracas, mais plutôt les arthrites peu intenses, nous n'osons dire presque subaiguës. Ceci n'est cependant pas une règle.

L'on peut retrouver la plupart des modalités de la salicylorésistance dans nos diverses observations. Celles-ci concernent des malades dont le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu est certain et dont le traitement a été conduit avec toute la rigueur désirable. Nous insistons sur ces deux points car ils répondent aux deux grandes objections qui pourraient nous être faites : il ne s'agit pas de rhumatisme articulaire aigu ; le traitement appliqué a été insuffisant.

Sur quoi pourrait-on se baser pour rapporter ces cas à des rhumatismes pseudo-infectieux ? Certains font intervenir la notion d'âge : critère insuffisant. Mais la plupart se fondent sur l'efficacité du traitement d'épreuve

salicylé. Ce traitement d'épreuve repose sur la notion, encore assez ancrée dans les esprits à l'heure actuelle, de l'action remarquable et constante du salicylate de soude sur les phénomènes fluxionnaires. DUBA écrit dans sa thèse à propos de l'observation XI, qu'il ne s'agit vraisemblablement pas de rhumatisme articulaire aigu. « Ce qui surtout nous le fait croire, dit-il, c'est l'inefficacité des 12 gr. de salicylate de soude depuis le début ». Or, c'est justement pour montrer que le salicylate, s'il agit le plus souvent de façon remarquable sur les fluxions articulaires, présente quelquefois à leur égard une inefficacité plus ou moins complète, parfois totale, que nous avons entrepris ce travail. C'est, entr'autres motifs, pour éviter que l'on n'attribue au traitement d'épreuve, dans les cas négatifs, une valeur diagnostique qu'il n'a pas.

Les malades de nos observations ne présentent, tant au point de vue commémoratifs qu'au point de vue clinique, aucun signe pouvant être attribué à un rhumatisme infectieux. Bien plus, l'aspect clinique est bien celui de rhumatisme articulaire aigu dont souvent une lésion cardiaque vient donner la signature et c'est la clinique seule qui, en l'absence de tout critère scientifique, doit imposer le diagnostic. Nous croyons donc plus juste d'enregistrer une salicylorésistance, dans certains cas de rhumatisme articulaire aigu, que d'interpréter les faits en partant d'idées préconçues pour les faire cadrer avec une théorie toute gratuite.

L'objection qui consiste à incriminer l'insuffisance de la dose de salicylate employée ne nous paraît pas plus

fondée. Si nous considérons les résultats obtenus par les auteurs qui recommandent les doses élevées, nous n'apercevons pas clairement les avantages de cette pratique. DANIELOPOLU, dans un article paru dans la *Presse Médicale* du 15 décembre 1923 indique sa technique de traitement. Il résulte de son article que, malgré des doses portées successivement de 8 à 16 gr. l'amélioration ne surviendrait en moyenne que vers le 13^e jour et que la guérison ne serait qu'incomplète au 20^e jour malgré la dose quotidienne de 16 grammes. MILLER dans une étude sur l'action spécifique du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu rapporte que sur 70 cas de rechutes, 11 fois elles se produisirent pendant une médication salicylée : 5 fois avec une dose journalière de moins de 3 gr. 25, dose évidemment insuffisante, mais 4 fois avec une dose journalière de 3 gr. 25 à 6 gr. 50 ; 1 fois avec une dose de 9 gr. 75 à 13 gr ; une fois avec une dose de 13 gr. à 13 gr. 25. EHRSTRÖM et WAHLBERG, cités par MM. F. BEZANÇON et M. P. WEIL, ont observé une rechute chez un malade qui prenait journellement 13 gr. 55 de salicylate. LEES qui, comme nous l'avons déjà vu, préconisait 500 à 600 grains de médicament, soit 30 à 40 gr. par jour, estime que les deux tiers des rechutes surviennent au cours de la médication salicylée.

Nous ne sommes pas séduit par les résultats de cette salicylothérapie à doses élevées. Nous ne pensons pas qu'on puisse augmenter l'efficacité du médicament en augmentant la quantité au delà d'une certaine dose. Nous nous demandons même s'il n'y a pas quelque in-

convénient à se rapprocher de la dose minima toxique fixée par HANZLIK à 13 gr. 8 d'acide salicylique, soit environ 20 gr. de salicylate par la règle de STRICKER.

Nous restons persuadé que, dans les cas décrits dans nos observations, il s'agit bien, en réalité, de salicylo-résistance. Cette faillite relative du médicament dans quelques circonstances ne diminue d'ailleurs en rien son intérêt. Il n'est pas le seul à rencontrer des cas rebelles. Les médicaments réputés spécifiques eux-mêmes ne sont pas doués d'une régularité d'action absolue.

Quelle est donc la conduite à tenir au point de vue thérapeutique dans ces formes résistantes? Doit-on supprimer la médication salicylée qui paraît inopérante? Certes non : ce serait à notre avis une erreur. Evidemment, nous sommes dans le doute au point de vue de sa valeur réelle chez de tels malades, mais nous estimons ne pas avoir le droit de leur enlever une chance de guérison, si minime soit-elle. Aussi, malgré un certain scepticisme, devra-t-on poursuivre patiemment la médication salicylée pendant une certaine période, pour le cas où elle reprendrait à un certain moment son action bienfaisante.

Il sera parfois bon de s'écarter, au bout de quelque temps, des règles d'administration habituelles. MM. F. BEZANÇON et Mathieu-Pierre WEIL ont obtenu de bons résultats de l'interruption temporaire du salicylate suivie de sa reprise à doses d'emblée élevées. Il semble que cet artifice d'application arrive quelquefois à réveiller le pouvoir du remède jusque là inopérant. MM. CAUSADE et TARDIEU donnent de hautes doses de façon dis-

continue. Ils conseillent d'administrer par la bouche 14 à 16 gr. en l'espace de 4 heures et de ne reprendre le médicament que lorsque l'urine contient seulement des traces de salicylate.

En cas d'échec il pourra être utile d'associer au salicylate de soude des thérapeutiques adjuvantes. Certains auteurs tels que : VINCENT, SERGENT, DOUMER, DUCASSE se basant sur les rapports de la glande thyroïde et du rhumatisme ont préconisé la thyroïdine à la dose journalière de 0 gr. 10 à 0 gr. 20, surtout dans les cas où le dysfonctionnement paraît se faire dans le sens de l'hypothyroïdie.

D'autres, plus nombreux, s'adressent aux méthodes de choc : colloïdo ou protéinothérapie.

De tous les métaux colloïdaux, l'électrargol, que préférerait ROBIN est le plus employé. Il est administré à la dose de 5 à 10 cm. par voie intraveineuse associé au salicylate *per os*. Notre maître, M. le Dr PAGNIEZ a souvent retiré de cette méthode d'excellents résultats et nous avons pu en voir des exemples dans son service. A vrai dire, le choc produit est le plus souvent minime et certains cliniciens, regrettant les anciennes préparations d'électrargol, plus énergiques, préfèrent-ils user de col-largol dont la valeur comme médicament de choc, est supérieure.

D'autres auteurs emploient l'or colloïdal intraveineux. Nous nous souvenons avoir obtenu autrefois, avec ce produit des chocs importants, sinon inquiétants. GRENET dit cependant n'avoir eu que des chocs modérés. Il injecte le premier jour un quart de centimètres cube et

continue les jours suivants par un demi puis 1 cm³.

D'autres, avec LESAGE croient préférable le soufre colloïdal. LESAGE commence le plus tôt possible par une injection sous-cutanée préparante à la dose de 2 cm³. Une heure plus tard, il pratique une injection intraveineuse de 4 cc. en même temps que, par la bouche, on fait absorber dix gouttes de solution au millième d'adrénaline. Il continue, les jours suivants, en augmentant la dose injectée jusqu'à 16 cc.

De nombreux métaux ont été essayés et n'ont paru présenter aucun avantage spécial. Plus que la nature du métal employé, c'est, semble-t-il, l'état colloïdal qui importe. Il pourra parfois être bon, comme le conseille LIOTTA, en particulier, de tâter d'abord la sensibilité du sujet par une injection intramusculaire du même produit.

Les chocs violents sont beaucoup plus à redouter avec la protéinothérapie. Les résultats, par contre, seraient, pour certains plus favorables et plus rapides. Des protéines variées ont été utilisées : caséine, lait, peptone, etc... Les meilleurs résultats auraient été obtenus par la peptone. KEERSMAEKERS emploie une solution à 10 % de peptone qu'il injecte par voie intraveineuse à la dose quotidienne de 5 à 10 cm³. Cette méthode aurait raison de formes qui résistent à la colloïdothérapie.

Il convient de citer la pratique consistant à injecter sous la peau 1 ou 2 cm³ du liquide retiré par ponction d'une articulation atteinte. Elle n'est, en fait, qu'une méthode de protéinothérapie.

Des médicaments de choc peut, à notre avis, être rapprochée l'injection intraveineuse de salicylate qui, souvent, vient facilement à bout de certaines ébauches de résistance au salicylate *per os*. Nous avons pu en effet constater avec certaines préparations quelques effets de choc et il nous a semblé que, dans ces cas, le résultat avait été particulièrement favorable. Certains auteurs semblent croire que l'efficacité de la méthode tient au fait de l'introduction directe du produit dans le milieu intérieur.

Il y a dans cette idée une part de vérité en ce sens que la dose de salicylate sanguin est d'emblée maxima, mais nous pensons qu'il y a plus, et que ce salicylate voit aussi son pouvoir renforcé indirectement par le choc léger qu'amène son injection intraveineuse.

Quelques auteurs ont voulu faire bénéficier le rhumatisme articulaire-aigu de la vaccinothérapie. ROSENTHAL, BERTRAND (d'Anvers), LAUTIER (de Nice) ont employé des vaccins à base de bacille d'Achalme qu'ils injectent par voie sous-cutanée à doses progressives de 25 en 25 millions de corps microbiens, en s'abstenant de toute salicylothérapie. Il est vraisemblable que cette méthode n'est qu'une protéinothérapie déguisée.

A nous en tenir aux grandes méthodes qui se proposent de combattre la salicylorésistance : colloïdothérapie, protéinothérapie, opothérapie thyroïdienne, un point paraît acquis dans l'ensemble, c'est qu'elles doivent se proposer de renforcer l'action du salicylate administré concurremment, non de le remplacer. Bien que certains aient soutenu qu'elles possédaient à elles

seules un pouvoir curateur, il est à peu près admis que si elles peuvent modifier pendant un temps la température et les douleurs, elles sont, isolément, incapables de venir à bout de la maladie.

Certes, si malgré tout, le salicylate reste inopérant, l'on pourra être autorisé à le remplacer par un médicament similaire, aspirine, salophène, atophan ou autre, mais seulement après une longue période de salicylothérapie. Nous nous refusons à mentionner seulement ici tous les médicaments qui ont été préconisés à l'étranger. Ils sont légion et ce seul fait n'indique pas une valeur indiscutable. Cette multiplicité des produits et des méthodes tient non seulement aux résultats variables de la médication salicylée mais aussi, et plus encore peut-être, à la conception pathogénique que l'on se fait en certains pays du rhumatisme articulaire aigu.

Il n'est donc pas étonnant de voir recommander, soit le sérum antistreptococcique dont BARUFFALDI, en particulier, se basant sur 200 cas, vante la merveilleuse efficacité, soit d'autres produits tendant à une vaccination spécifique, soit des corps chimiques (mercurochrome, acriflavine, amidopyrine, sels de calcium, violet de gentiane, etc...) le plus souvent dirigés contre le streptocoque, soit des interventions tendant à détruire une infection focale. Si tant est que ces médicaments agissent parfois, ce doit être par suite d'une action antiseptique générale ou d'une action de choc plus ou moins déguisée.

Après avoir passé brièvement en revue quelques-unes des méthodes que l'on peut essayer dans les formes

salicylorésistantes du rhumatisme articulaire aigu, nous sommes cependant obligé d'en arriver à cette conclusion que, dans certains cas, quelle que soit la thérapeutique employée, le rhumatisme poursuit inexorablement sa marche que les divers traitements se montrent incapables d'influencer, tout au moins durant une certaine période.

CHAPITRE IV

DE L'ACTION DU SALICYLATE DE SOUDE COMME MÉDICAMENT ANTIRHUMATISMAL

Dans les divers chapitres de ce travail, nous avons essayé de montrer que le salicylate de soude ne possédait pas sur les poussées fluxionnaires du rhumatisme articulaire aigu une action absolument constante. Loin de nous cependant l'idée de discréditer ce médicament remarquable qui reste à l'heure actuelle le plus précieux des remèdes de la maladie de BOUILLAUD. Les faits que nous rapportons et qui doivent être mis au passif de la salicylothérapie ne sont que l'exception si l'on considère le grand nombre de cas où le salicylate s'est montré efficace.

Toutefois, la conception moderne de la maladie rhumatismale est venue ébranler jusqu'à un certain point la confiance en la valeur absolue du salicylate de soude. Ainsi donc, il serait incapable de stériliser l'organisme ; il n'amènerait qu'une guérison trompeuse et laisserait

évoluer à bas bruit l'infection rhumatismale sans parvenir à l'éteindre.

Quelle est donc, dans le rhumatisme articulaire aigu, la valeur réelle de ce médicament ? C'est la question que nous nous proposons d'envisager maintenant.

Nous passerons rapidement sur les théories que l'on a invoquées pour expliquer son mode d'action. Elles sont nombreuses et les opinions les plus opposées se sont manifestées.

POULSSON se basant sur les expériences de BINZ et d'EWALD attribuait son efficacité au dégagement *in situ* d'acide salicylique grâce à la présence en excès d'acide carbonique dans les tissus enflammés. Allant plus loin, il expliquait la rareté des endocardites droites par la particulière richesse du sang veineux en acide carbonique. Le salicylate se bornerait à être un facteur d'acide salicylique qui seul constituerait d'élément actif. Or, HANZLIK a démontré que la libération de ce corps ne serait possible qu'avec un pH inférieur à 5,9 degré d'acidité qui ne peut être obtenu pendant la vie. FESER et FRIEDBERGER, HANZLIK, BOOTS et CULLEN ont confirmé son absence des tissus et des humeurs.

GIFFORD adoptant la théorie d'OLTRAMARE invoque une déplétion des vaisseaux engorgés, par suite de la vasodilatation générale due au médicament. HANZLIK attribue l'efficacité du salicylate à ses effets favorables sur la circulation, effets qui facilitent l'échange des produits inflammatoires.

D'autres, comme SWIFT, considèrent ce produit comme un antipyrétique, cette action ne se manifestant

d'ailleurs que chez les sujets fébriles. D'autres le regardent comme un analgésique ou un antiseptique ; CAMPBELL le tient essentiellement pour un facteur d'hyperleucocytose.

Quel que soit le mécanisme par lequel agit le salicylate, ce qui importe, c'est de connaître son efficacité dans la maladie rhumatismale et, pour cela, de déterminer ses effets sur ses deux grandes manifestations : l'atteinte cardiaque, la fluxion articulaire.

Les effets du salicylate de soude sur les déterminations cardiaques sont très diversement appréciés et la question est loin d'être élucidée. Si pour les uns il est franchement nocif, pour d'autres il n'est qu'inactif, pour certains il serait quelquefois efficace.

L'affirmation de la nocivité du salicylate pour le cœur se retrouve très fréquemment dans la littérature, surtout chez les Anglo-saxons. SENATOR l'accuse de favoriser l'apparition de cardiopathies. GILBERT SMITH rapporte que la proportion des manifestations cardiaques de 54 % avant la médication salicylée est passée depuis à 63,4 %. Même opinion de EHRSTRÖM et WAHLBERG, citée par MM. F. BEZANÇON et M. P. WEIL, qui estiment qu'avec cette thérapeutique, le nombre des cardiopathies a augmenté de 2 à 4 %. Elles se verraient dans 28,8 % des cas au lieu de 23,4 % d'après PRIBRAM. Le collapsus cardiaque ne serait pas rare : SEILER rapporte la mort d'un enfant de 7 ans après 5 gr. de médicament ; HOGG cite une mort après 2 doses de deux gr., GUBLER une mort après 10 gr., GOODHART après 3 gr. 6, QUINCKER 3 jours après une dose quotidienne

de 12 gr. En France, JACCOUD croyait à la nocivité. A l'heure actuelle, beaucoup d'auteurs, sans affirmer clairement leur opinion recommandent une thérapeutique salicylée prudente en cas de rhumatisme cardiaque, car il ne l'estiment pas exempte de dangers.

D'autres tiennent le médicament pour inactif. MERKLEN le supprimait dans les cardiopathies. HUTCHINSON ne lui prête aucune efficacité. L'on retrouve la même opinion chez L. GUTHRIE, Arthur DAVIES et chez de nombreux auteurs.

D'autres enfin croient à une certaine activité, mais à des degrés très différents. JOSUÉ préconisait hautement le médicament qu'il estimait ne pas comporter d'inconvénients et le considérait comme susceptible non seulement de « limiter le dommage », mais d'amener une rétrocession plus ou moins marquée des lésions. PICHON l'affirme capable d'agir sur toute lésion en évolution inflammatoire. Il faut, dit-il, se garder de vouloir juger l'action du traitement sur quelques jours ; c'est l'évolution de la maladie à travers les mois qui pourra se montrer modifiée. LAUBRY et BORDET le conseillent « bien que l'efficacité de son application trop tardive à ces processus sclérosants paraisse bien souvent minime, voire illusoire ».

Personnellement, nous sommes porté à croire que dans quelques cas, l'on pourra peut-être retirer de son emploi un certain bénéfice, pourvu que l'affection n'ait pas dépassé un certain stade et ne se traduise pas par une lésion irréparable d'une autre façon que par un processus cicatriciel.

Si l'on interprète de façon très différente l'action du salicylate de soude sur la cardite rhumatismale, l'on s'accorde généralement, tout au moins en France, à le considérer, par suite de son efficacité remarquable, comme le médicament de la fluxion articulaire. Au temps où on la regardait comme l'essentiel de la maladie, la rapidité habituelle de ses effets sur les douleurs, la température, la tuméfaction avaient fait naturellement prononcer le mot de « spécifique ».

Il se comporte en effet généralement comme un spécifique de la fluxion articulaire. Si certains auteurs allemands manifestent quelques divergences de vues, les auteurs italiens, espagnols ou sud-américains dont nous avons pu étudier les travaux, LIOTTA, JOSÉ MARTINEZ, BARLARO, CONFORTI, LUIS YMAZ, COSTABILE, CARUSO, CERNADOS, sont volontiers favorables au salicylate. Les Anglo-américains eux-mêmes qui, pourtant, ne sont pas suspects de partialité envers ce médicament lui reconnaissent à cet égard une efficacité certaine.

Par contre, comme nous l'avons vu plus haut, ils estiment que, habituellement, il ne modifie en rien la durée de la crise aiguë.

Nous ne pouvons les suivre dans cette voie et accepter telle quelle cette opinion. Nous croyons au contraire que, de façon habituelle, la salicylothérapie a sur la poussée de rhumatisme articulaire aigu une influence favorable. Si le traitement est bien conduit, il semble que le nombre des rechutes soit réduit au minimum. Mais, si nous tenons ainsi en haute estime la valeur du médicament au point de vue articulaire, nous n'en

sommes pas moins persuadé que, dans certains cas, ce remède habituellement remarquable présente des défaillances. Nous croyons qu'il existe réellement des cas salicylo résistants et donc, que l'efficacité constante du salicylate sur les déterminations articulaires n'est pas une règle absolue.

Mais l'effet généralement favorable sur la poussée rhumatismale que nous accordons au salicylate correspond-il à la véritable guérison ? La conception moderne de la Maladie rhumatismale semble bien montrer que non et c'est là le reproche le plus grave que l'on puisse adresser au salicylate de soude. Après sa crise, le rhumatisant n'est guéri que de façon apparente. Il reprend sa vie normale et rien ne vient traduire le processus infectieux qui persiste à bas bruit. Ce n'est souvent qu'après des années qu'une nouvelle poussée manifeste la survivance latente de l'infection que l'on croyait depuis longtemps éteinte. Et ces cas ne sont pas isolés : chez un grand nombre de rhumatisants on voit se succéder une série de crises. Aussi est-on obligé de conclure que si, sur la poussée aiguë, les résultats défavorables du salicylate sont l'exception, ils semblent malheureusement être presque la règle sur la maladie rhumatismale elle-même : malgré le traitement, son germe persiste vivant dans l'organisme dans un très grand nombre de cas. Peut-être ce fait tiendrait-il à une durée insuffisante de la thérapeutique et conviendrait-il de soigner un rhumatisant aussi longtemps qu'un syphilitique. Mais on peut se demander si l'on possède dans le salicylate contre l'infection rhumatismale un

remède aussi puissant que le mercure ou l'arsenic contre l'infection syphilitique.

En résumé : action efficace sur la fluxion articulaire, action douteuse sinon médiocre sur les manifestations cardiaques, sur la durée de quelques crises aiguës, sur l'évolution de la Maladie rhumatismale elle-même : tel est le bilan à peu près exact de la salicylothérapie.

Peut-on parler dans ces conditions de médicament spécifique ?

Ce qui nous paraît résulter de l'étude du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu, c'est qu'il constitue le médicament de choix de la poussée inflammatoire.

C'est à ce titre que les fluxions articulaires lui obéissent avec une rapidité généralement remarquable. Son action s'étend d'ailleurs non seulement à l'inflammation articulaire elle-même mais à tous les phénomènes concomitants : température et signes infectieux.

C'est à titre de médicament de l'inflammation que, très souvent, il amène des résultats favorables dans les pleurésies rhumatismales, dans les péricardites.

Son action favorable sur le cœur, les guérisons complètes qu'il aurait provoquées paraissent dues à cette même propriété. Ce n'est qu'au stade où l'affection comporterait essentiellement des troubles inflammatoires que la guérison pourrait survenir de son fait.

La valeur curatrice du salicylate ainsi réduite, sa part reste encore belle dans la thérapeutique de la Maladie rhumatismale. Si nous avons entrepris de montrer dans ce travail quelques-unes de ses défaillances

sur les déterminations articulaires, que cependant il réduit en général de façon remarquable, ce n'est pas dans un but stérile de dénigrement, mais pour ramener à une plus saine conception de la valeur thérapeutique du salicylate de soude, médicament de choix des manifestations fluxionnaires de la Maladie rhumatismale.

CONCLUSIONS

1° Le salicylate de soude, alors même que les lois de son administration ont été rigoureusement observées, présente dans un certain nombre de cas de Maladie rhumatismale des irrégularités d'action.

2° Chez certains sujets, malgré une thérapeutique intensive, les fluxions articulaires persistent ou même s'étendent. Chez d'autres, la défervescence se produit, mais des rechutes surviennent malgré la continuation du traitement.

3° La fièvre, dont l'évolution va le plus souvent de pair avec celle des phénomènes articulaires peut cependant, dans quelques cas, et malgré la médication salicylée, persister à l'état isolé alors que les arthralgies ont disparu. De même, elle peut se reproduire sans que l'on observe le retour de celles-ci.

4° Il est des crises articulaires aiguës de la maladie rhumatismale qui se prolongent de longs mois sans que le salicylate paraisse modifier en aucune façon leur évolution.

5° L'existence d'une salicylorésistance possible des manifestations articulaires de la maladie rhumatismale doit rendre très prudent dans l'interprétation des résultats négatifs de l'épreuve salicylée pour la discrimination de la nature d'une manifestation rhumatismale.

6° Cependant, à l'ordinaire, le salicylate de soude a sur les manifestations inflammatoires de la maladie une action remarquable. Généralement inactif vis-à-vis des manifestations cardiaques, tout au moins lorsque celles-ci sont constituées, d'une activité douteuse sur le retour des crises, il se présente moins comme le médicament spécifique de la Maladie rhumatismale que comme celui de ses poussées fluxionnaires.

Vu, le Doyen,

H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse

F. BEZANCON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ADNOT (F.). — Traitement du rhumatisme articulaire aigu par les injections intraveineuses de salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1916-17, n° 9).

ALLAN (G.-A.). — The prevention of rheumatic heart disease (*Journal of Royal Sanitary Institute*, Lond., 1925-26 p. 179-184).

APERT (E.) et ODINET. — Intoxication par 15 grammes de salicylate de soude en lavement (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, décembre 1927, p. 516-518).

BABINSKI. — Salicylate de soude et goitre exophtalmique (*Journal des Praticiens*, 1908).

BARUFFALDI (T.). — Duecento casi di reumatismo articolare acuto generalizzato curati con trattamento esclusivo di sieri antistreptococcico con il 100 % di guarigione completa (*Riforma med.*, Nap. 1926, p. 1012-1015).

BEZANÇON (F.) et WEIL (M.-P.). — La Maladie rhumatismale (*Annales de Médecine*, février 1926. T. XIX, n° 2).

BEZANÇON (F.) BERNARD (Et.) CÉLICE et JONNESCO. — Formes infectieuses du rhumatisme articulaire aigu (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 27 mai 1927).

BLECHMANN (G.). — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu de l'enfance (*La Médecine*, août 1927, p. 856-859).

BONDI (S.) et JACOBY (M.). — Ueber die Verteilung der Sa-

licylsäure bei normalen und infizierten Tieren (*Beitr. z. Chem. Physiol und Pathol*, t. VII, 1916, p. 514).

CARNOT et BLAMOUTIER. — Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (*Paris Médical*, 5 décembre 1925, p. 477).

CARNOT et R. COQUOIN. — Localisation du salicylate de soude dans les tissus (*Soc. de Biologie*, 1926, p. 850-852).

CARUSO (C.-P.). — Dos palabras con respecto a una nueva terapeutica del reumatismo poliarticular agudo (*Semana medic.*, Buenos Aires, 1926. XXXIII, pt 2, p. 755).

CAUSSADE (G.) et TARDIEU (A.). — De l'administration discontinue de fortes doses de salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu (*Presse Médicale*, 1926. XXXIV, p 1057-1059).

CHABANIER, Mlle LEBERT et LABO ONELL. — De l'absorption du salicylate de soude par le sérum sanguin (*Soc. de Biologie*, 27 janvier 1923).

CHABANIER, Mlle LEBERT et LOBO ONELL. — De l'adsorption de l'ion salicylique par le sérum sanguin in vivo (*Soc. de Biologie*, 10 mars 1923).

CHAVANY (J.-A.). — Injections intraveineuses de salicylate de soude (*J. de Méd. de Paris*, 4 avril 1927, p. 277-280).

CHEVALLIER (P.). — Traitement du rhumatisme articulaire aigu (*L'Hôpital*, 1926, p. 349-354).

COOMBS (C. F.). — The treatment of early cardiac rheumatism (*Medical Press*, Lond. 1926, XXII p. 278.280).

COSTABILE (V.). — Tiroidina y salicilato de sodio en el tratamiento de la endocarditis reumatica (*Rev. méd. de Barcelona*, 7 février 1927, p. 154-158).

DANIÉLOPOLU (D). — Traitement du rhumatisme polyartculaire aigu par les doses massives de salicylate (*Presse médicale*, 1923, p. 1045-1047).

DELORE (P.). — Salicylate de soude et acidose (*Journ. méd. de Lyon*, 20 avril 1925, p. 259).

DOUMER (E.). — L'extrait thyroïdien associé au salicylate

de soude dans le traitement du rhumatisme cardiaque évolutif (*Gazette des Hôpitaux*, 1926, p. 803-807).

DROUET (G.). — Maladie de Bouillaud (*J. de Méd. de Paris*, 29 décembre 1927 et 5 janvier 1928).

DUBA (Alfred). — De l'utilité des hautes doses dans la médication salicylée du rhumatisme articulaire aigu (*Thèse de Paris*, 1923, n° 212).

DUCASSE (E. F.). — La glande thyroïde dans les maladies infectieuses (*Thèse de Paris*, 1919-1920, n° 176).

DUVERNAY. — Notions théoriques et pratiques sur les rhumatismes articulaires et leur traitement (*Vie médicale*, 1923, p. 161-163).

ELLIS (H. A.). — Metabolism in rheumatism as displayed by uranalysis (*Medical Journal and Record*, 2 novembre 1927, p. 566 et 16 novembre 1927, p. 599).

FAURE-BEAULIEU et BARBÉ (P.). — Rhumatisme articulaire aigu à forme d'endocardite infectieuse grave et d'arthropathie tardive (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 3 juin 1927).

FIESSINGER (N.) et DEBRAY (J.). — Evolution de la salicylémie après ingestion de salicylate de soude chez le sujet normal (*Soc. de Biologie*, 1^{er} juillet 1922, p. 333 et 337).

GIFFORD (S. R.). — Some facts about salicylate therapy. (*Amer. J. of ophtalmology*, Chicago 1922, p. 948-952).

GILBERT, BÉNARD et COURY. — Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (*Soc. de Biologie*, 23 juillet 1921).

GIROUX. — Les rhumatismes aigus et leur traitement, Paris 1923, Baillière.

GIROUX (R.) et KERVAREC. — Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu et dans le rhumatisme cardiaque (*Bull. Médic.*, 28 janvier 1928).

GOMES DA COSTA. — Effet du salicylate de soude sur les vers intestinaux et sur le cœur isolé (*Soc. de biologie*, 21 juillet 1926, p. 1280-1283).

GRANDJEAN René. — Traitement du rhumatisme articulaire aigu par les injections intraveineuses de salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1922, n° 278).

HANZLIK (P. J.). — Actions and uses of the salicylates and einchophen in medicine (*Médecine Balt.*, 1926).

HANZLIK (P. J.). — The liberation of free salicylic acid from salicylate in the circulation (*J. of pharm and Exp. Therap.*, 1920-1921, p. 385-393).

HANZLIK (P. J.) et PRESHO (N. E.). — The salicylates. Libération of salicyl from and excretion of salicyl salicylates (*J. of Pharmac. and Experimental Therap.*, Balt. 1925-1926, XXVI, p. 61-70 et 71-80).

HANZLIK (P. J.) et WETZEL (N. C.). — The stability and destruction of the salicyl group under biological conditions (*J. of Pharmac. and Experim Therap.*, XIV, 1919-1920, p. 25-42).

HANZLIK (P. J.) SCOTT (R. W.) et THOBURN (T. W.). — Excretion of salicyl in the urines of rheumatic and non rheumatic individuals (*J. of Pharm. and Exp. Therap.*, 1916-17, IX, p. 247-267).

HÉRISSEY. — Technique de recherche de l'acide salicylique dans le sérum sanguin (*Soc. de biologie* 1^{er} juillet 1922, p. 333).

HÉRISSEY (H.), FIESSINGER (N.) et DEBRAY (J.). — Le mode d'élimination par les urines des doses infinitésimales de salicylate (*Soc. de biologie*, 22 juillet 1922, p. 625).

HEYN (L. G.). — Intrarectal administration of sodium salicylate in acute rheumatic fever with satisfactory results (*Journ. Amer. of the medic. Association*, 1919, p. 1004).

HOLMES (E. G.). — A contribution to the study of the metabolism of salicylic acid (*Journ. of Pharmac and Experim. Thérapeut.*, Balt. 1925-1926, p. 297-314).

HOOD (D.). — Statistics in connection with the treatment of acute Rheumatism by salicylate (*Lancet*, 1881, p. 1119).

JOSUÉ (O.). — Le salicylate de soude dans les cardiopathies rhumatismales (*Paris Médical*, 1913, p. 506).

KEERSMAEKERS. — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu par le salicylate de soude à doses massives et les méthodes de choc (*Paris Médical*, 31 octobre 1925, n° 44, p. 359).

LANGMEAD. — Salicylate poisoning in children (*Lancet*, 30 juin 1906, p. 1822).

LAUTIER. — La vaccinothérapie de la maladie rhumatismale (*Bull. de la Soc. de Thérapeutique*, 11 février 1925).

LESAGE. — Peut-on empêcher les complications cardiaques dans le rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant (*Jour. de Méd. de Paris*, 20 septembre 1926, p. 787).

LESNÉ (M.). — Le salicylate de soude en injections intra-veineuses chez l'enfant (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, mai, juin 1922, p. 201).

LIOTTA (D.). — Contributi recenti alla terapia della poliartrite acuta (*Riforma Med.*, Napoli 1926, p. 418-420).

LUTEMBACHER (R.). — Le salicylate de soude en injections intraveineuses (*Soc. de biologie*, 1921, I. p. 921).

LUTEMBACHER (R.). — Le salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (*Bull. Medical*, 21 octobre 1922, p. 844-846).

MACKIE (T. T.). — Rheumatic fever; an analytical study of three hundred and ninety three cases of rheumatic fever (*Amer. Journ. of the Medical Sciences*, Philadelphie, 1926, p. 199-221).

MILLER (R.). — Theory of salicylate therapy in rheumatism (*Lancet*, London 1915, p. 175).

MILLER (J. L.). — The specification of salicylates in acute articular rheumatism (*Journ. of American Medic. Association*, 1914, n° 13, p. 1107).

NEMETZ. — Zur internen therapie der rheumatischen Erkrankungen (*Wien. Klin. Woch.*, 1926, XXXIX, p. 77).

PAILLARD et THIERS. — Rhumatisme articulaire aigu et signe de Vincent (*Bull. Medical*, Paris, 1909).

PICHON (E.). — Le rhumatisme cardiaque évolutif (*Thèse de Paris*, 1924, n° 184).

PICHON (E.). — Considérations sur le rhumatisme cardiaque chez l'enfant (*J. de Méd. de Paris*, 1926, p. 748).

PICHON (E.). — Le rhumatisme cardiaque et son traitement (*La Médecine*, (supp.), août 1927, p. 3-34).

PICHON (E.) et LARDÉ ARTHÈS (C. B.). — Sur un cas de rhumatisme cardiaque évolutif avec infarctus pulmonaires multiples et myocardite nodulaire spécifique (*Arch. de Méd. des enfants*, octobre 1926, p. 581).

POYNTON (F. J.) et A. PAINE. — Researches on rheumatism. Londres 1913, p. 428.

PRINCE (J.). — Valeur de la salicylothérapie dans le traitement des déterminations cardiaques de la maladie rhumatismale (*Thèse de Paris*, 1928, n° 337).

RAVINA. — Les travaux récents sur la nature de l'épidémiologie et le traitement du rhumatisme articulaire aigu (*Presse médicale*, 19 février 1927).

RAY (Matthew. B.). — The prevention and arrest of rheumatic disease (*Journ. of State Medicine*, Lond. 1926, p. 88-110).

REIHLER (M.). — Statistische Erhebungen über die Resultate der Behandlung der Polyarthrititis rheumatica mit Natron Salicylicum (*Münch. med. Wochenschr.*, t. XXXIII, 1886, p. 368).

RIBIERRE et PICHON. — *Paris Médical*, 5 juillet 1924.

RIEUX (J.). — Maladie rhumatismale et cœur (*Journal des Praticiens*, 26 juin 1927, p. 129).

ROBIN. — Traitement du rhumatisme articulaire aigu et de ses complications cardiaques par les ferments métalliques. Les ferments métalliques et leur emploi en thérapeutique. Paris, 1907.

ROSEN. — La thérapeutique salicylée intraveineuse dans la maladie de Bouillaud (*Thèse de Paris*, 1928, n° 287).

ROSENTHAL. — *Société de biologie*, 11 mai 1912, p. 764 et 24 mai 1913, p. 1104.

SCHLESSER (E.). — Le traitement du rhumatisme articulaire aigu franc par les injections intraveineuses de salicylate de soude (*Thèse de Paris*, 1922, n° 371).

SCOTT (R. W.), THOBURN (T. W.) et HANZLIK (P. J.). — Salicylate in the blood and joint fluid in individual receiving full therapeutic doses of the drug (*J. of Pharm. and Exper. Therap.*, 1917, XI, p. 217-225).

SERGEANT (E.). — Glande thyroïde et rhumatisme (*Monde Médical*, 1925, p. 537-547).

SWIFT (H. F.). — The action of sodium salicylate upon the formation of immune bodies (*J. Exper. Med.*, Balt., 1922, p. 735-760).

VERGER (H.) et DELMAS MARSALET. — Les myalgies rhumatismales (*Annales de Médecine*, avril 1928).

WALLER (H. E.). — Influence of salicylates and kindred drugs on thyroid activity (*Lancet*, septembre 1911).

WISHART (J.). — The treatment of acute rheumatism and its allies (*Practitioner*, Lond., 1925, p. 225).

YMAZ (L.). — Tratamiento actual del reumatismo agudo ; inyecciones intravenosas de salicylato et investigación sobre la isotonicidad de la solución a emplear (*Semana Medic*, Buenos-Aires, 1925, p. 1517-1522).

Le 10 Mars 1929, à Saint-Amand (Cher).
Monsieur le Ministre,
J'ai l'honneur de vous adresser ci-joint
un exemplaire de la brochure
"Le 10 Mars 1929", qui vous
sera adressée par la poste.
Je vous prie d'agréer, Monsieur le Ministre,
l'assurance de ma haute considération.

1929. Saint-Amand (Cher) — Imprimerie A. CLERC
